


22101444692

LEHRBUCH

DER

PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE

VON

OLOF HAMMARSTEN,

O. Ö. PROFESSOR DER MEDIZINISCHEN UND PHYSIOLOGISCHEN CHEMIE
AN DER UNIVERSITÄT UPSALA.

FÜNFTE VÖLLIG UMGEARBEITETE AUFLAGE.

MIT EINER SPEKTRALTAFEL.



WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1904.

Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

Vorwort zur fünften Auflage.

Die seit der Herausgabe der letzten Auflage erschienenen, ungemein zahlreichen Publikationen auf dem Gebiete der physiologischen Chemie und der verwandten Disziplinen haben eine gründliche, den Fortschritten der Wissenschaft entsprechende Umarbeitung der meisten Kapitel notwendig gemacht. Da dieses Buch, dem im Vorworte zur zweiten Auflage dargelegten Plane gemäss, kein ausführliches Handbuch, sondern nur ein ziemlich kurzgefasstes Lehrbuch sein soll, war es bei dieser Umarbeitung eine meiner Aufgaben, eine zu starke Vergrösserung des Umfanges des Buches so weit möglich zu vermeiden. Zu dem Zwecke habe ich teils mehrere ältere, überflüssige oder nunmehr unhaltbare Angaben ausfallen lassen und teils habe ich an mehreren Stellen die chemischen Untersuchungsmethoden weniger ausführlich als früher behandelt. Dies gilt jedoch nur von solchen Methoden, welche für Ärzte und Studierende weniger wichtig sind oder deren Handhabung ein so genaues Befolgen der Detailangaben erfordert, dass sie schon aus diesem Grunde einen Hinweis auf ausführlichere Handbücher der chemischen Analyse oder auf die Originalabhandlungen notwendig machen. Der Plan des Buches ist im übrigen derselbe wie früher.

Die Ausarbeitung des Registers ist von Herrn Dr. S. Schmidt-Nielsen freundlichst übernommen worden.

Upsala 17. März 1904.

Olof Hammarsten.

Kapitelübersicht.

Erstes Kapitel.

Einleitung.

Aus dem Gesetze von der Erhaltung der Materie und der Energie ergibt sich, dass die lebenden Wesen, die Pflanzen und Tiere, weder neue Materie hervorbringen, noch neue Energie erzeugen können. Sie sind nur darauf hingewiesen, die schon vorhandene Materie von aussen aufzunehmen und zu verarbeiten, die schon gegebenen Energieformen in neue umzusetzen.

Chemische Vorgänge in der Pflanze.

Aus nur wenigen, ihr als Nährstoffe dienenden, verhältnismässig einfachen Verbindungen, hauptsächlich Kohlensäure und Wasser nebst Ammoniakverbindungen oder Nitraten und einigen Mineralstoffen, baut die Pflanze die ungemein mehr zusammengesetzten Bestandteile ihres Organismus — Eiweissstoffe, Kohlehydrate, Fette, Harze, organische Säuren u. a. — auf. Die chemische Arbeit innerhalb der Pflanze muss also, wenigstens der Hauptsache nach, eine Synthese sein; aber es kommen in ihr daneben in grossem Umfange auch Reduktionsprozesse vor. Durch die strahlende Energie der Sonne wird nämlich in den grünen Teilen der Pflanze aus der Kohlensäure und dem Wasser Sauerstoff abgespalten und diese Reduktion wird allgemein als Ausgangspunkt der folgenden Synthesen betrachtet. In erster Linie soll hierbei Formaldehyd entstehen, $CO_2 + H_2O = CH_2O + O_2$, welcher darauf durch Kondensation in Zucker übergeht, der dann zum Aufbau anderer Stoffe dient. Die bei der obigen Spaltung wirksame Energie der Sonne geht jedoch hierbei nicht verloren. Sie geht nur in eine andere Form über und sie wird als chemische Energie in den durch Synthese neu gebildeten Verbindungen aufgespeichert.

Chemische Vorgänge im Tierkörper.

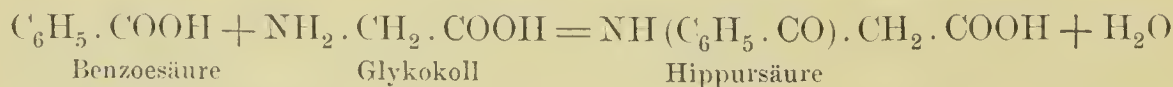
Anders liegen die Verhältnisse bei den Tieren. Für ihr Dasein sind diese entweder direkt, wie die Pflanzenfresser, oder indirekt, wie die Fleischfresser, auf die Pflanzenwelt hingewiesen, aus welcher sie die 3 Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Proteinstoffe, Kohlehydrate und Fette aufnehmen. Diese Stoffe, von denen die Proteinsubstanzen und die Fette die Hauptmasse der festen Stoffe des Tierkörpers darstellen, unterliegen nun ihrerseits in dem tierischen Organismus einer Spaltung und Oxydation, welche als wesentlichste Endprodukte gerade die obengenannten sauerstoffreichen und energiearmen Hauptbestandteile der Pflanzennahrung, Kohlensäure, Wasser und Ammoniak-

derivate liefern. Die chemische Energie, welche teils von dem freien Sauerstoffe und teils von den obengenannten, zusammengesetzten chemischen Verbindungen repräsentiert ist, wird dabei in andere Energieformen, in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt. Während in der Pflanze vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen verlaufen, durch welche unter äusserer Energiezufuhr komplizierte Verbindungen mit grossem Energieinhalt entstehen, kommen also umgekehrt in dem Tierreiche vorwiegend Spaltungs- und Oxydationsprozesse vor, welche zu einer Umsetzung von — wie man früher sagte — chemischer Spannkraft in lebendige Kraft führen.

Kein durchgreifender Unterschied zwischen Pflanzen und Tieren.

Dieser Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen darf jedoch nicht überschätzt oder so gedeutet werden, als bestände ein scharfer Gegensatz zwischen ihnen. Dies ist nicht der Fall. Es gibt nicht nur niedere, chlorophyllfreie Pflanzen, welche hinsichtlich der chemischen Prozesse gewissermassen Zwischenglieder zwischen höheren Pflanzen und Tieren darstellen, sondern es sind überhaupt die zwischen höheren Pflanzen und Tieren bestehenden Unterschiede mehr quantitativer als qualitativer Art. Wie für die Tiere ist auch für die Pflanzen der Sauerstoff unentbehrlich. Wie das Tier nimmt auch die Pflanze — im Dunkel und durch ihre nicht chlorophyllführenden Teile — Sauerstoff auf und scheidet Kohlensäure aus, während im Lichte in den grünen Teilen der Oxydationsprozess von dem intensiveren Reduktionsvorgange verdeckt wird. Wie bei Tieren findet auch bei Gärungen durch pflanzliche Organismen eine Wärmebildung statt und selbst bei höheren Pflanzen — wie bei den Aroideen bei der Fruchtsetzung — ist eine nicht unbedeutende Wärmeentwickelung beobachtet worden. Umgekehrt kommen im Tierorganismus neben Oxydationen und Spaltungen auch Reduktionsprozesse und Synthesen vor. Der Gegensatz, welcher anscheinend zwischen Tieren und Pflanzen sich vorfindet, besteht also eigentlich nur darin, dass bei jenen vorwiegend Oxydations- und Spaltungsprozesse, bei diesen dagegen vorwiegend Reduktionsprozesse und Synthesen bisher beobachtet worden sind.

Das erste Beispiel synthetischer Prozesse innerhalb des tierischen Organismus lieferte WÖHLER[1]) im Jahre 1824, indem er zeigte, dass in den Magen eingeführte Benzoesäure nach einer Paarung mit Glykokoll (Amidoessigsäure) als Hippursäure im Harne wieder erscheint. Nach der Entdeckung dieser Synthese, welche durch die folgende Gleichung ausgedrückt werden kann



$$\underset{\text{Benzoesäure}}{C_6H_5 . COOH} + \underset{\text{Glykokoll}}{NH_2 . CH_2 . COOH} = \underset{\text{Hippursäure}}{NH(C_6H_5 . CO) . CH_2 . COOH} + H_2O$$

Synthesen im Tierkörper.

und welche gewöhnlich als Typus einer ganzen Reihe von anderen, mit Wasseraustritt verbundenen, im Tierkörper verlaufenden Synthesen betrachtet wird, ist die Zahl der bekannten Synthesen im Tierreiche allmählich bedeutend vermehrt worden. Viele dieser Synthesen hat man auch ausserhalb des Organismus künstlich durchgeführt und wir werden in dem Folgenden wiederholt tierische

1) BERZELIUS, Lehrb. d. Chemie, übersetzt von WÖHLER. 4. Dresden 1831. S. 356. Abt. 1.

Synthesen kennen lernen, über deren Verlauf wir völlig im klaren sind. Ausser diesen näher studierten Synthesen kommen jedoch im Tierkörper auch andere solche vor, welche unzweifelhaft von der allergrössten Bedeutung für das Tierleben sind, über deren Art wir aber nichts Sicheres wissen oder höchstens Vermutungen hegen können. Zu diesen Synthesen sind beispielsweise zu zählen: die Neubildung des roten Blutfarbstoffes (des Hämoglobins), die Entstehung der verschiedenen Eiweissstoffe aus einfacheren Substanzen und die Fettbildung aus Kohlehydraten. Dieser letztgenannte Vorgang, die Fettbildung aus Kohlehydraten, liefert auch das Beispiel eines in grossem Massstabe im Tierkörper verlaufenden Reduktionsvorganges.

Früher war man allgemein der Ansicht, dass die tierischen Oxydationen vorwiegend in den tierischen Säften verlaufen, während man heutzutage, namentlich seit den Untersuchungen von PFLÜGER und seinen Schülern[1], der Meinung ist, dass sie an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Wie aber diese Oxydationen in den Formelementen verlaufen und durch welche Mittel sie zu stande kommen, darüber weiss man nur wenig Sicheres.

Die Oxydationen verlaufen in den Formelementen.

Wenn ein Stoff von dem neutralen Sauerstoffe bei gewöhnlicher Temperatur oder bei Körpertemperatur oxydiert wird, nennt man den Stoff leicht oxydabel oder autoxydabel und den Vorgang nennt man eine direkte Oxydation oder Autoxydation. Nun ist der Sauerstoff der Luft wie auch derjenige des Blutes neutraler, molekulärer Sauerstoff und die alte Annahme, dass in dem Organismus Ozon vorhanden sei, hat man, als aus mehreren Gründen unhaltbar, fallen lassen. Andererseits sind aber auch die Hauptgruppen der organischen Nährstoffe — Kohlehydrate, Fett und Eiweiss — von denen die zwei letztgenannten die Hauptmasse des Tierkörpers darstellen, keine autoxydablen Substanzen. Sie sind im Gegenteil bradoxydable (TRAUBE) oder dysoxydable Stoffe. Sie sind also dem neutralen Sauerstoffe gegenüber fast indifferent, und es fragt sich demnach, wie eine Oxydation dieser und anderer dysoxydablen Stoffe im Tierkörper überhaupt möglich sei.

Oxydationen.

Zur Erklärung hat man sehr allgemein eine Aktivierung des Sauerstoffes und eine hierdurch bedingte sekundäre Oxydation angenommen. Bei der Autoxydation soll nämlich eine Spaltung von neutralem Sauerstoff stattfinden können. Die autoxydable Substanz spaltet das Sauerstoffmolekül und verbindet sich mit dem einen Sauerstoffatome, während das andere, freigewordene Atom als aktiver Sauerstoff die Oxydation von gleichzeitig vorhandenen dysoxydablen Substanzen bewirken kann. Eine solche, erst sekundär eintretende Oxydation nennt man eine indirekte oder sekundäre Oxydation. Durch die Annahme einer solchen Aktivierung des Sauerstoffes mit sekundärer Oxydation hat man nun in verschiedener Weise die tierischen Oxydationen zu erklären versucht.

Aktivierung des Sauerstoffes.

[1]) Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von PFLÜGER in seinem Archiv **6** und **10**; die Aufsätze von FINKLER, ebenda **10** und **14**, und von OERTMAN ebenda **14** und **15**. Vergl. auch HOPPE-SEYLER in PFLÜGERS Archiv **7**.

Von PFLÜGER und einigen anderen Forschern wird die Ursache der tierischen Oxydationen in der besonderen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses oder der lebendigen Protoplasmasubstanz gesucht. Das Eiweiss, wie es ausserhalb des Organismus oder in den tierischen Säften vorkommt, ist nach ihnen „totes Eiweiss“ oder jedenfalls etwas wesentlich anderes als das in dem lebendigen Protoplasma vorhandene, „lebendige Eiweiss“ (PFLÜGER), „aktive Eiweiss“ (LOEW) oder „Biogen“ (VERWORN). Dem gewöhnlichen toten Eiweisse gegenüber zeichnen sich diese lebendigen Protoplasmamoleküle durch eine grosse Labilität und somit durch eine grössere Neigung zu intramolekulärer Umlagerung der Atome aus. Die Ursache dieser grösseren inneren Beweglichkeit hat PFLÜGER in dem Vorhandensein von Cyan und LATHAM in der Gegenwart einer Kette von Cyanalkoholen im Eiweissmoleküle gesucht. VERWORN[1]) dagegen nimmt eine intramolekuläre Einfügung des Sauerstoffes in ein hypothetisches grosses Protoplasmamolekül, das „Biogenmolekül“ an, welches als Sauerstoff-rezeptor oder -translator eine Stickstoff- oder Eisenverbindung und als Oxydationsmaterial eine nach dem Typus der Kohlehydrate von Aldehydcharakter gebaute Seitenkette enthalten soll.

Lebendiges und totes Eiweiss. Biogen.

Nach LOEW[2]), welcher durch besondere Untersuchungen und mehrere toxikologische Beobachtungen seine Ansicht gestützt hat, soll die Labilität der aktiven Eiweissmoleküle durch das gleichzeitige Vorhandensein von Aldehyd- und labilen Amidogruppen in demselben bedingt sein. Diese Gruppen kommen in dem aktiven Eiweisse getrennt vor, und wenn sie miteinander sich verbinden, stirbt das Protoplasma, denn die Moleküle gehen in den stabilen Zustand, in totes Eiweiss über. Es wirken in der Tat auch alle Substanzen, welche mit Aldehyden und mit labilen Amidogruppen reagieren, als Gifte auf lebende Zellen ein.

Die Hypothese von Loew.

LOEW hat ferner zusammen mit BOKORNY gezeigt, dass in vielen Pflanzen eine sehr labile Reserveproteinsubstanz vorkommt, welche gewissermassen eine Zwischenstufe zwischen Eiweiss und organisierter, lebendiger Substanz darstellt.

Je nach der Art und Weise, wie man sich den Bau der labilen Protoplasmamoleküle denkt, kann man auch den Oxydationsvorgang in verschiedener Weise sich vorstellen. Wenn aber das lebendige Protoplasmaeiweiss nicht wie Eiweiss in gewöhnlichem Sinne zu dem neutralen Sauerstoffe indifferent sich verhält, kann man eine Spaltung von Sauerstoffmolekülen durch dasselbe annehmen. Das Eiweiss würde hierbei sich selbst oxydieren, während andererseits durch die freigewordenen Sauerstoffatome eine sekundäre Oxydation von anderen, schwer oxydablen Substanzen zu stande kommen könnte.

Oxydation durch lebendiges Eiweiss.

Einer anderen Ansicht gemäss soll indessen eine Aktivierung des Sauerstoffes in der Weise zu stande kommen, dass durch Zersetzungsvorgänge in den

1) PFLÜGER in seinem Archive **10**; LATHAM, Brit. Med. Journal 1886; VERWORN, Die Biogenhypothese. Jena 1903.

2) LOEW und BOKORNY, PFLÜGERS Archiv **25**; O. LOEW ebenda **30** und namentlich O. LOEW, The energy of living protoplasm, London 1896.

Geweben reduzierende Substanzen entstehen, welche die neutralen Sauerstoffmoleküle spalten, mit dem einen Sauerstoffatom sich verbinden und das andere in Freiheit setzen.

Die Entstehung von reduzierenden Substanzen bei Gärungs- und Fäulnisvorgängen ist allgemein bekannt. Ein Beispiel dieser Art liefert die Buttersäuregärung des Zuckers, bei welcher Wasserstoff frei wird: $C_6H_{12}O_6 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 2(H_2)$. Ein anderes Beispiel ist das Auftreten von Nitraten infolge einer Oxydation des Stickstoffes bei der Fäulnis. Dieser Vorgang wird nämlich gewöhnlich durch die Annahme erklärt, dass bei der Fäulnis reduzierende, leicht oxydable Stoffe entstehen, welche Sauerstoffmoleküle spalten unter Freiwerden von Sauerstoffatomen, die dann an den Stickstoff sich anlagern. Wie diese niedrigen, Gärung und Fäulnis bewirkenden Organismen sollen nun auch die Zellen der tierischen Gewebe und Organe solcher Spaltungsprozesse, bei welchen leicht oxydable Substanzen, vielleicht auch Wasserstoff in Statu nascendi (HOPPE-SEYLER[1]) entstehen, fähig sein.

Die Entstehung reduzierender Substanzen bei Spaltungen.

Nach dieser Ansicht würde also das bei den Oxydationen im Tierkörper Primäre eine Spaltung organischer Körperbestandteile mit Entstehung von leicht oxydablen Substanzen sein. Die Oxydation der letzteren würde eine Aktivierung des Sauerstoffes und damit auch eine sekundäre Oxydation von dysoxydablen Stoffen bewirken können. Die bei diesen Spaltungen und Oxydationen entstehenden Produkte können nun ihrerseits, zum Teil vielleicht ohne weitere Spaltung, verbrannt werden. Zum Teil müssen sie aber erst weiteren Spaltungen mit darauffolgenden Oxydationen anheim fallen, bis nach wiederholter Spaltung und Oxydation die letzten Endprodukte des Stoffwechsels entstehen.

Nach O. NASSE[2]) kann aber eine Sauerstoffaktivierung auch durch eine Hydroxylierung der Bestandteile des Protoplasmas unter Spaltung von Wassermolekülen zu stande kommen. Schüttelt man Benzaldehyd mit Wasser und Luft, so findet eine Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure statt, während gleichzeitig vorhandene oxydable Körper auch oxydiert werden können. Gleichzeitig anwesende Jodkaliumstärke oder Guajaktinktur werden gebläut, indem nämlich Hydroxyl (OH) an die Stelle von H in die Aldehydgruppe eintritt und die beiden Wasserstoffatome, das aus dem Aldehyde austretende und das bei der Spaltung des Wassers restierende, auf den neutralen Sauerstoff spaltend wirken. NASSE und RÖSING[3]) haben nun ferner gefunden, dass gewisse Eiweissarten das Vermögen haben, bei Gegenwart von Wasser auf Kosten desselben sich zu hydroxylieren. Nach NASSE muss man sich auch eine ganze Reihe von Oxydationen im Tierkörper von denjenigen Sauerstoffatomen abhängig denken, welche bei Hydroxylierungen ähnlich der des Benzaldehydes frei werden. Dieser Ansicht gegenüber ist jedoch zu bemerken, dass man sich die Oxydation des Benzaldehydes zu Benzoesäure auch in anderer Weise, wie z. B. durch intermediäre Bildung eines Peroxydes vorstellen kann (vergl. BAEYER und VILLIGER; ENGLER und WEISSBERG[4]).

Aktivierung des Sauerstoffes durch Hydroxylierung.

Durch quantitative Versuche haben VAN'T HOFF und seine Schüler[5]) gezeigt, dass der molekuläre Sauerstoff bei gewissen Autoxydationsprozessen sich

1) PFLÜGERS Arch. 12.

2) Rostocker Ztg. Nr. 534, 1891 und Nr. 363, 1895.

3) E. RÖSING, Unters. über die Oxydation von Eiweiss in Gegenwart von Schwefel. Inaug.-Dissert., Rostock 1891.

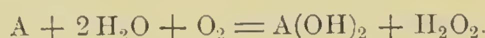
4) BAEYER und VILLIGER, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**; ENGLER und WEISSBERG ebenda **33**.

5) VAN'T HOFF, Zeitschr. f. physikal. Chem. **16**, JORISSEN, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **30** und Zeitschr. f. physikal. Chem. **22**; EWAN ebenda **16**.

in zwei Hälfte teilt, von denen die eine an den Autoxydator, die andere an einen gleichzeitig anwesenden, nicht direkt oxydablen Körper, den man nunmehr allgemein nach dem Vorschlage ENGLERS[1]) als Acceptor bezeichnet, tritt. VAN'T HOFF ist der Ansicht, dass von den bei gewöhnlicher Temperatur in minimaler Menge in positiv und negativ geladene Sauerstoffatome dissoziierten Sauerstoffmolekülen, die Ionen gleichartiger Ladung an die autoxydable Substanz treten, während die übrigen Ionen den Acceptor oxydieren. Für eine solche Teilung des Sauerstoffes in zwei Hälften sind allerdings weitere Beweise auch von anderen Forschern, wie MANCHOT, ENGLER und seinen Mitarbeitern[2]) geliefert worden; aber diese Forscher stellen sich trotzdem die Autoxydation in anderer Weise vor, indem sie nämlich in erster Linie eine durch Aufnahme von Sauerstoffmolekülen bedingte Peroxydbildung annehmen.

Autoxydation durch Sauerstoffionen.

Eine solche Ansicht hat schon TRAUBE[3]) ausgesprochen. Nach ihm handelt es sich nämlich bei der Autoxydation nicht um eine Spaltung des Sauerstoffes, sondern um eine Spaltung des Wassers, wobei die Hydroxylgruppen des letzteren mit der oxydablen Substanz sich verbinden, während die aus dem zersetzten Wasser freigewordenen Wasserstoffatome mit dem neutralen Sauerstoffe zu Hydroperoxyd zusammentreten, welch' letzteres dann natürlich auch oxydierend wirken kann.



$$A + 2H_2O + O_2 = A(OH)_2 + H_2O_2.$$

Nach der Ansicht von ENGLER und seinen Mitarbeitern, welche Ansicht in der Hauptsache mit derjenigen von BACH und von MANCHOT[4]) übereinstimmt, sollen wenigstens in den einfachsten Fällen („direkte Autoxydation" nach ENGLER) die Sauerstoffmoleküle zunächst mit dem aktivierenden Stoffe (A) zu einer peroxydartigen Substanz zusammentreten, welche darauf von den zwei Sauerstoffatomen die Hälfte, also ein Atom Sauerstoff, an einen Acceptor (B) abgeben kann.

Autoxydation durch Peroxydbildung.



$$A + O_2 = AO_2 \text{ und } AO_2 + B = AO + BO.$$

Ob, und in dem Falle, in welchem Umfange eine solche Peroxydbildung bei den Oxydationen in den lebenden Zellen zu stande kommt, steht aber noch dahin. Die Möglichkeit einer Entstehung von Peroxyden, auch Hydroperoxyd, bei tierischen Oxydationen wird jedoch allgemein zugegeben und CHODAT und BACH[5]) haben sogar bei Pflanzen eine Peroxydbildung sehr wahrscheinlich gemacht. Wenn aber bei solchen Oxydationen Hydroperoxyd entstehen würde, soll dem letzteren jedoch nach LOEW keine weitere physiologische Bedeutung zukommen, denn die tierischen und pflanzlichen Zellen ent-

Peroxyde in den Zellen.

---

1) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**.

2) MANCHOT, Über freiwillige Oxydation. Leipzig 1900; ENGLER und WEISSBERG, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **33**; ENGLER und FRANKENSTEIN ebenda **34**.

3) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **15**, **18**, **19**, **22** u. **26**.

4) ENGLER und WILD ebenda **30**; BACH, Le Moniteur scientifique. Juillet 1897 und Compt. rend. **124**; MANCHOT, l. c.

5) Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35** u. **36**.

halten besondere, von ihm Katalasen genannte Enzyme, welche das Hydroperoxyd unter Entwickelung von molekularem Sauerstoff rasch zersetzen. Die physiologische Bedeutung der Katalase soll auch nach LOEW[1]) gerade die sein, die Zelle gegen das als Protoplasmagift wirkende Hydroperoxyd zu schützen.

Die Ansicht Loews.

LOEW[2]), welcher ebenfalls die Ansicht von einer Aktivierung des Sauerstoffes unter Freiwerden von Sauerstoffatomen bekämpft, sucht die Ursache der Oxydationen in der labilen Beschaffenheit des Protoplasmaeiweisses. Die lebhafte Bewegung der Atome innerhalb des aktiven Eiweissmoleküles wird auf den Sauerstoff und die zu oxydierende Substanz übergetragen, und wenn hierdurch die Lockerung der Moleküle bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, kommt durch die chemische Affinität die Oxydation zu stande. Die Ursache dieses labilen Zustandes des lebendigen Eiweissmoleküles ist in dem vorigen angegeben worden.

Die Ansicht Schmiedebergs.

SCHMIEDEBERG[3]), der gleichfalls die Annahme einer Aktivierung des Sauerstoffes verwirft, ist der Ansicht, dass die Gewebe bei der Vermittelung der Oxydationen nicht die oxydierende Tätigkeit des Sauerstoffes erhöhen, sondern vielmehr auf die zu oxydierenden Substanzen einwirken, indem sie die letzteren der Oxydation zugänglicher machen.

Sauerstoffüberträger.

Die bisher erwähnten Ansichten setzen im allgemeinen eine dauernde Oxydation der primär wirksamen Substanz voraus. Man hat aber auch die Annahme gemacht, dass die tierischen Oxydationen durch Sauerstoffüberträger, d. h. also durch Stoffe, die, ohne selbst dauernd oxydiert zu werden, in analoger Weise wie, nach der älteren Ansicht, das Stickoxyd bei der Schwefelsäurefabrikation durch abwechselnde Abgabe und Aufnahme von Sauerstoff die Oxydation dysoxydabler Stoffe bewirken, vermittelt werden. In dieser Weise hat M. TRAUBE schon längst die Oxydationen im Tierkörper zu erklären versucht und er nannte die fraglichen Sauerstoffüberträger Oxydationsfermente[4]).

Durch die Untersuchungen von JAQUET, SALKOWSKI, SPITZER, RÖHMANN, ABELOUS und BIARNÈS, BERTRAND, BOURQUELOT, DE REY-PAILHADE, MEDWEDEW, POHL, JAKOBY, CHODAT und BACH[5]) u. a. ist es nunmehr auch in der Tat völlig sichergestellt, dass in Blut und verschiedenen Geweben des Tierkörpers

1) LOEW, U. S. Dep of Agricult. Rep. Nr. 68, Washington 1901 und Ber. d. d. chem. Gesellsch. **35**; bezüglich gegenteiliger Ansichten vergl. man CHODAT u. BACH l. c. und KASTLE u. LOEVENHART, Amer. chem. Journ. **29**.

2) O. LOEW, The energy of living protoplasm. London 1896.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**.

4) M. TRAUBE, Theorie der Fermentwirkungen, Berlin 1858.

5) JAQUET, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892 u. 1894 und VIRCHOWS Arch. **147**; SPITZER, PFLÜGERS Archiv **60** u. **67**; SPITZER u. RÖHMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; ABELOUS et BIARNÈS, Arch. de physiol. (5) **7**, **8** u. **9** und Compt. rend. soc. biol. **46**; BERTRAND, Arch. de physiol. (5) **8**, **9** und Compt. rend. **122**, **123**, **124**; BOURQUELOT, Compt. rend. soc. biol. **48** und Compt. rend. **123**; JACOBY, Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. 1, wo man die einschlägige Literatur findet; CHODAT u. BACH l. c.

wie auch in Pflanzenzellen Stoffe vorkommen, welche die Fähigkeit, gewisse Oxydationen zu erzeugen, besitzen, und die man deshalb Oxydationsfermente oder Oxydasen genannt hat. Über die Natur wie über die Wirkungsweise dieser Stoffe weiss man indessen nur wenig. Einige dieser Oxydasen sollen Nukleoproteide (SPITZER) und andere, wie die Katalase (LOEW), Albumosen sein, während andere wiederum, wie die Leberaldehydase (JACOBY) und die Laccase (BERTRAND), nicht eiweissartiger Natur sein sollen. Eine grosse Anzahl dieser Oxydasen, s. g. „direkte" oder „primäre" Oxydasen, bläuen direkt die Guajaktinktur. Andere dagegen, die „indirekten" Oxydasen oder „Peroxydasen", zersetzen Hydroperoxyd und wirken guajakbläuend nur bei gleichzeitiger Gegenwart von dem Peroxyde, während andere, wie die Katalase, welche von LOEW als Oxydase bezeichnet wird, allerdings kräftig zersetzend auf Hydroperoxyd wirken, die Guajakreaktion aber weder direkt noch indirekt bei gleichzeitiger Anwesenheit von dem Peroxyde geben.

Oxydasen.

Das materielle Substrat, auf welches die Oxydasen einwirken, kann ebenfalls grosse Unterschiede darbieten. Die von RÖHMANN und SPITZER studierten Oxydasen können durch synthetische Oxydation Indophenol aus α-Naphtol und p-Phenylendiamin bei Gegenwart von Alkali erzeugen. Die in der Leber und in vielen anderen Organen nachgewiesene Salicylase oder Aldehydase oxydiert mehrere Aldehyde zu den entsprechenden Säuren, gibt aber nicht die Indophenolreaktion. Die von BERTRAND aus dem Safte des Lackbaumes isolierte Laccase wirkt oxydierend auf mehrwertige p-Phenole, wie Hydrochinon, nicht aber auf Tyrosin. Die, ebenfalls zuerst von BERTRAND in einigen Pilzen und später von BIEDERMANN, v. FÜRTH und SCHNEIDER auch im Tierreiche gefundenen Tyrosinasen wirken dagegen auf Tyrosin und führen es in Homogentisinsäure (GONNERMANN [1]) oder andere, gefärbte Verbindungen über.

Wirkungen verschiedener Oxydasen.

Über den Wirkungsmodus dieser Oxydasen weiss man zur Zeit nur wenig Sicheres; im allgemeinen scheint man aber der Ansicht zu sein, dass es hier um Katalysen durch Zwischenreaktionen sich handelt. Wie bei einigen anderen Oxydationen Mangano- und Ferro-Salze als Katalysatoren wirksam sind, so hat man auch in einigen Fällen, wie für die manganhaltige Laccase und die eisenhaltigen Oxydasen (SPITZERS Nukleoproteide), diesen Metallen eine wichtige Rolle als „Sauerstoffüberträger" zugeschrieben. Auf die anscheinend grosse Bedeutung des Eisens für die physiologischen Oxydationen hat MANCHOT [2]) in seiner Arbeit über die Autoxydation des Ferrosulfates neuerdings die Aufmerksamkeit gelenkt.

Nach den von CHODAT und BACH [3]) an Pflanzen gemachten Beobachtungen sollen die Oxydasen ein Gemenge von Oxygenasen und Peroxydasen sein. Die Oxygenasen sind eiweissartige, mangan- oder eisenhaltige Stoffe, die unter Sauerstoffaufnahme in Peroxyde übergehen. Diese Peroxyde wirken selbst nur sehr schwach oxydierend, werden aber durch die

1) BIEDERMANN, PFLÜGERS Arch. **72**; v. FÜRTH u. SCHNEIDER, HOFMEISTERS Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1**; GONNERMANN, PFLÜGERS Arch. **82**.

2) Zeitschr. f. anorg. Chem. **27**.

3) Vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 417 u. 457.

Peroxydasen aktiviert, ähnlich wie Hydroperoxyd durch Platinmohr und Ferrosulfat aktiviert werden kann. Die Peroxydasen, welche in Abwesenheit von Peroxyden nicht die mindeste oxydierende Wirkung ausüben, sind keine Eiweissstoffe. Zu den bei Oxydationsprozessen beteiligten Enzymen gehören auch die Katalasen, welche Hydroperoxyd unter Entwickelung von molekulärem Sauerstoff zerlegen. Bei der Oxydation wird nach der Hypothese von CHODAT und BACH in erster Linie molekularer Sauerstoff von der Oxygenase unter Peroxydbildung aufgenommen. Durch die Peroxydase wird dann das Peroxyd aktiviert und zu kräftiger Oxydation befähigt. Die Katalase zersetzt das unter Umständen zu reichlich gebildete, schädlich wirkende Hydroperoxyd. Oxygenasen, Peroxydasen und Katalasen.

Wie bei anderen Enzymen zeigt sich auch bei den Oxydasen eine ausgeprägte Spezifität, indem nämlich eine bestimmte Oxydase, z. B. die Laccase, nur gewisse Substanzen, aber nicht andere oxydiert. Dieses Verhalten, welches schwer nach der Hypothese von CHODAT und BACH zu erklären ist, deutet nach MEDWEDEW[1]) darauf hin, dass die bei der Oxydation wirksamen Substanzen nicht auf den Sauerstoff, sondern eher auf die zu oxydierende Substanz einwirken. Inwieweit besondere Oxydationsenzyme bei den Oxydationen im lebenden Tierkörper wirksam sind, lässt sich übrigens gegenwärtig nicht beurteilen.

Die vielen verschiedenen Ansichten über das Wesen der Oxydationsvorgänge dürften wohl am deutlichsten zeigen, wie wenig Sicheres man über diesen Vorgang weiss. Dass indessen die Oxydationen der Körperbestandteile nicht mit einem Male und plötzlich, sondern stufenweise Hand in Hand mit Spaltungen von statten gehen, lehrt uns das Vorkommen von zahlreichen, intermediären Zersetzungsprodukten im Tierkörper. Dass bei diesen Zersetzungen, ähnlich wie bei gewissen von DRECHSEL[2]) studierten Oxydationen ausserhalb des Tierkörpers auch Oxydationen und Reduktionen in rascher Aufeinanderfolge zusammenwirken können, darüber dürften wohl die meisten Forscher einig sein. Welcher Art aber dieses Zusammenwirken ist und wie es zu stande kommt, darüber können die Ansichten auseinandergehen[3]). Zusammenwirken von Oxydationen und Reduktionen.

Seit alters her hat man die Oxydationen im Tierkörper als eine Verbrennung bezeichnet, und eine solche Anschauung lässt sich auch mit der Ansicht von gleichzeitigen Spaltungen gut vereinbaren. Bei der Verbrennung im gewöhnlichen Sinne, wie z. B. bei der Verbrennung von Holz oder Öl, sind es nämlich nicht diese Substanzen als solche, welche mit dem Sauerstoffe sich verbinden. Erst wenn durch die Einwirkung von Wärme die Zersetzung dieser Stoffe bis zu einem gewissen Grade stattgefunden hat, findet die mit Feuererscheinung verlaufende Oxydation der Zerfallsprodukte statt.

In den Oxydationen hat man eine wesentliche Quelle der im Organismus entwickelten Wärme und mechanischen Arbeit zu suchen. Aber auch bei Spaltungsprozessen, wenn bei ihnen zusammengesetztere chemische Verbindungen in einfachere zerfallen, wenn die Atome also von einem mehr labilen in einen stabileren Gleichgewichtszustand übergehen und stärkere chemische Affinitäten gesättigt werden, muss chemische Energie in die obigen Energie- Spaltungs-Prozesse.

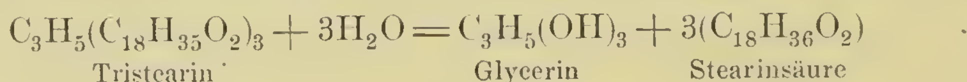
1) PFLÜGERS Arch. 81.
2) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**, **29**, **38** und Festschrift f. C. LUDWIG 1887.
3) Vergl. M. NENCKI, Arch. des sciences biol. de St. Petersbourg **1**, S. 483 u. f.

formen sich umsetzen. Das allbekannteste Beispiel eines solchen Spaltungsprozesses ist die Alkoholgärung von Zucker $C_6H_{12}O_6 = 2CO_2 + 2C_2H_6O$, ein

Spaltungsvorgänge als Quelle lebendiger Kraft.

Vorgang, welcher nach den sehr interessanten Untersuchungen von STOKLASA und seinen Mitarbeitern[1]) auch im tierischen Leben bei anaërober Atmung vorkommt. In Spaltungsvorgängen, welche nicht an die Gegenwart von freiem Sauerstoff gebunden sind, kann der Tierkörper also auch eine Quelle zur Kraftentwickelung besitzen. Ein anderes Beispiel dieser Art scheinen die Vorgänge im arbeitenden Muskel zu liefern. Ein ausgeschnittener Muskel, welcher beim Auspumpen an das Vakuum keinen Sauerstoff abgibt, kann nämlich, wie HERMANN[2]) gezeigt hat, wenigstens eine Zeitlang in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten und dabei Kohlensäure abgeben.

Ist ein Spaltungsvorgang mit einer Zersetzung von Wasser und einer Aufnahme von dessen Bestandteilen verbunden, so nennt man ihn eine hydrolytische Spaltung. Derartige Spaltungen, welche im Tierkörper eine äusserst wichtige Rolle spielen und welchen wir besonders bei dem Studium der Verdauung begegnen werden, sind beispielsweise die Umsetzung der Stärke in Zucker und die Spaltung eines Neutralfettes in die entsprechende Fettsäure und Glycerin.



$$\underset{\text{Tristearin}}{C_3H_5(C_{18}H_{35}O_2)_3} + 3H_2O = \underset{\text{Glycerin}}{C_3H_5(OH)_3} + \underset{\text{Stearinsäure}}{3(C_{18}H_{36}O_2)}$$

Hydrolytische Spaltungsvorgänge.

Die im Tierkörper verlaufenden hydrolytischen Spaltungsvorgänge können in der Regel auch ausserhalb desselben durch höhere Temperaturen, sei es mit oder ohne gleichzeitige Einwirkung von Säuren, bezw. Alkalien, zu stande gebracht werden. Es kann also, wenn wir uns an die beiden genannten Beispiele halten, die Stärke durch Kochen mit verdünnter Säure in Zucker übergeführt werden und es kann das Fett durch Erhitzen mit Alkalilauge oder durch Einwirkung von überhitzten Wasserdämpfen in Fettsäure und Glycerin sich spalten. Diejenigen Temperaturen oder chemischen Reagenzien, welcher man hierbei sich bedient, würden jedoch auf den Tierkörper angewendet, dessen augenblicklichen Tod herbeiführen. Dem tierischen Organismus müssen demnach andere, diesen Agenzien ähnlich wirkende Mittel zur Verfügung stehen, durch welche die fraglichen Prozesse ohne Gefahr für das Leben und die normale Zusammensetzung der Gewebe durchgeführt werden können. Solche Mittel hat man in den sogenannten ungeformten Fermenten oder Enzymen kennen gelernt.

Die Alkoholgärung durch Hefe wie auch andere Gärungs- und Fäulnisvorgänge sind bekanntlich an die Gegenwart von lebenden Organismen, Gärungspilzen und Spaltpilzen verschiedener Art, gebunden. Der gewöhnlichen,

Fermente.

auf den Untersuchungen von PASTEUR gegründeten Ansicht gemäss hat man allgemein diese Vorgänge als Lebensäusserungen derartiger Organismen aufgefasst und solchen Mikroorganismen, in erster Linie dem gewöhnlichen Hefepilze, hat man den Namen organisierte Fermente oder schlechthin *Fer-*

---

[1]) HOFMEISTERS Beitr. 3 und Zentralbl. f. Physiol. **16**, S. 652 u. 712.

[2]) Untersuch. über den Stoffwechsel der Muskeln, Berlin 1867.

mente gegeben. Den Namen Fermente hatte man indessen auch gewissen, ihrer Natur nach unbekannten Stoffen oder Gemengen von Stoffen organischer Herkunft gegeben, welche Produkte der chemischen Arbeit innerhalb der Zelle sind und welche, von der Zelle getrennt, noch ihre charakteristische Wirkung entfalten. Von solchen Stoffen, unter denen als Beispiele Malzdiastase, Lab und die Verdauungsfermente zu nennen sind, können sehr geringfügige Mengen im stande sein, höchst bedeutende Mengen von anderen Stoffen umzusetzen oder zu zerspalten, ohne dabei eine bleibende chemische Verbindung, sei es mit der in Zersetzung begriffenen Substanz oder mit irgend einem ihrer Spaltungs- oder Umwandlungsprodukte einzugehen. Diese nicht organisierten, ungeformten Fermente wurden allgemein mit dem von KÜHNE eingeführten Namen *Enzyme* bezeichnet. Enzyme.

Ein Ferment im engeren Sinne würde somit nach dieser Anschauung ein lebendes Wesen sein. Ein Enzym stellte dagegen ein Produkt der chemischen Vorgänge in der Zelle dar, ein Produkt, welches die Zelle überleben und von ihr getrennt noch wirken konnte. Die Spaltung des Invertzuckers in Kohlensäure und Alkohol bei der Gärung betrachtete man also als einen fermentativen Prozess, mit dem Leben des Hefepilzes eng verbunden. Die der Gärung vorangehende Invertierung des Rohrzuckers war dagegen ein enzymatischer Prozess, welcher von einem in dem Pilze gebildeten Stoffe oder Gemenge von Stoffen, welches, von dem Pilze getrennt, nach dem Tode des letzteren noch wirken kann, vermittelt wurde. Diesem Unterschiede entsprechend zeigen auch Fermente und Enzyme einigen chemischen Reagenzien gegenüber ein verschiedenes Verhalten. Es gibt nämlich eine Menge von Stoffen, unter anderen arsenige Säure, Phenol, Toluol, Salicylsäure, Borsäure, Fluornatrium, Chloroform, Äther u. d., welche in bestimmter Konzentration die Fermente töten können, ohne die Wirkung der Enzyme wesentlich zu beeinträchtigen. Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen.

Die obige Anschauung von dem Unterschiede zwischen Fermenten und Enzymen kann indessen infolge der Untersuchungen von E. BUCHNER und seinen Schülern nicht länger aufrecht erhalten werden. Es ist nämlich BUCHNER [1]) gelungen, aus der Bierhefe durch Zerreiben und Auspressen unter starkem Druck einen eiweissreichen Zellsaft zu gewinnen, der in Lösungen von gärungsfähigem Zucker eine kräftige Gärung einleitet. Die von mehreren Seiten erhobenen Einwände, die alle hauptsächlich darauf hinausgehen, dass der ausgepresste Saft noch lebende, gelöste Zellsubstanz enthalten soll, sind von BUCHNER Hefegärung und Zymase.

1) E. BUCHNER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30** u. **31**; E. BUCHNER u. RAPP ebenda **31**, **32**, **34**; H. BUCHNER, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. in München **13** 1897, Heft 1, wo man auch eine Diskussion über diesen Gegenstand findet. Vergl. ferner: STAVENHAGEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; ALBERT u. BUCHNER ebenda **33**; BUCHNER ebenda **33**; ALBERT ebenda **33**; ALBERT, BUCHNER u. RAPP ebenda **35**; bezüglich abweichender Ansichten vergl. MACFADYEN, MORRIS u. ROWLAND ebenda **33**; WROBLEWSKI, Zentralbl. f. Physiol. **13** und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **64**.

und seinen Mitarbeitern so erfolgreich zurückgewiesen worden, dass wohl nunmehr kein Zweifel darüber bestehen kann, dass die alkoholische Gärung durch ein in der Hefezelle gebildetes, besonderes Enzym, die Zymase, zu stande kommt.

Andere Zymasen.

Wie aus den Hefezellen sind auch aus anderen niederen Organismen, in letzter Zeit sogar aus Milchsäurebacillen und Bieressigbakterien Enzyme isoliert worden (E. BUCHNER und MEISENHEIMER, HERZOG [1]), welche die spezifische gärungserregende Wirkung der fraglichen Organismen bedingen, und man hat also gegenwärtig keinen Grund, einen scharfen Unterschied zwischen geformten Fermenten und Enzymen zu machen.

Mehrere Enzyme werden von Zellen nach aussen sezerniert und werden dementsprechend Sekretenzyme genannt. Diese Enzyme scheinen jedoch nicht als solche fertig abgesondert zu werden, sondern kommen eher als Vorläufer der Enzyme, als Zymogene, in den Zellen vor. Diese Zymogene werden dann durch besondere Einflüsse in Enzyme umgewandelt.

Intrazelluläre Enzyme.

Diesen extrazellulär wirkenden Enzymen gegenüber gibt es aber andere, welche innerhalb der Zelle, also intrazellulär, wirken. Zu dieser Gruppe gehören zahlreiche Enzyme, unter anderen auch diejenigen proteolytischen Enzyme, welche die zuerst von SALKOWSKI und seinen Schülern beobachtete, von ihm als Autodigestion und später von JACOBY, welcher diese Verhältnisse besonders studiert hat, als Autolyse bezeichnete postmortale Selbstverdauung verschiedener Organe bewirken. Inwieweit diese und andere intrazellulär wirkenden Enzyme für den Ablauf der physiologischen Vorgänge in den lebenden Zellen von Bedeutung sind, lässt sich noch nicht sicher sagen. Das reichliche Vorkommen von Oxydasen und anderen Enzymen verschiedener Art in den Zellen; die von JACOBY gefundene Steigerung der Leberautolyse bei der Phosphorvergiftung; die von MÜLLER beobachtete Lösung des pneumonischen Infiltrates durch Autolyse und mehrere andere Beobachtungen [2]) machen es indessen sehr wahrscheinlich, dass den intrazellulären Enzymen eine bedeutungsvolle Rolle im Leben zukommt und dass man solche Enzyme als die chemischen Werkzeuge der Zellen zu betrachten hat.

Angebliche Eiweissnatur der Enzyme.

Bisher ist kein Enzym mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden, und darum ist auch die Natur der Enzyme wie ihre elementäre Zusammensetzung noch unbekannt. Von vielen Forschern werden sie als Eiweissstoffe betrachtet, eine Ansicht, die indessen nicht hinreichend begründet und jedenfalls für einzelne Enzyme bestritten worden ist. Es ist zwar richtig, dass mehrere Forscher Enzyme isoliert haben, die als genuine Eiweisskörper sich verhielten; aber es ist noch unentschieden, ob das in diesen Fällen isolierte

1) E. BUCHNER u. MEISENHEIMER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**; HERZOG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

2) Eine Zusammenstellung der Literatur über intrazelluläre Enzyme und Autolyse findet man bei JACOBY, Über die Bedeutung der intrazellulären Fermente etc.; Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. I., 1902.

Produkt aus dem reinen Enzyme und nicht vielmehr aus Eiweiss, welches von dem Enzyme verunreinigt war, bestanden hat.

Aus den Zellen und Geweben kann man regelmässig die Enzyme mit Wasser oder Glycerin ausziehen, und namentlich das letztgenannte, welches sehr haltbare Lösungen liefert, hat grosse Verwendung als Extraktionsmittel der Enzyme gefunden. Die Enzyme scheinen im allgemeinen fast diffusionsunfähig zu sein, und BREDIG[1]) hat mehrere Gründe angeführt, welche dafür sprechen, dass sie nicht echte, sondern kolloidale Lösungen darstellen. Sie werden auch von anderen Kolloiden absorbiert und von feinen Niederschlägen mit niedergerissen, eine Eigenschaft, die zu ihrer Reindarstellung vielfach benutzt worden ist[2]). Aus ihren Lösungen können sie durch Alkohol gefällt werden. Bei genügend langdauerndem Erhitzen ihrer Lösungen über + 80° C werden wenigstens die allermeisten Enzyme regelmässig zerstört. In getrocknetem Zustande dagegen können gewisse Enzyme ein Erhitzen auf 100° C oder sogar auf 150 bis 160° C ohne Vernichtung ihrer Wirksamkeit ertragen.

Eigenschaften.

Die Wirkung der Enzyme kann von äusseren Umständen stark beeinflusst werden. Von besonderer Bedeutung ist die Reaktion der Flüssigkeit. Einzelne Enzyme wirken nur bei saurer, andere und zwar sehr viele dagegen nur bei neutraler oder alkalischer Reaktion. Einige wirken sowohl in sehr schwach saurer wie in neutraler oder alkalischer Lösung, am besten jedoch bei einer bestimmten Reaktion. Die Temperatur übt auch einen sehr wichtigen Einfluss aus. Im allgemeinen nimmt die Wirkung eines Enzymes mit der Temperatur bis zu einer gewissen Grenze zu. Dieses Optimum ist indessen, wie namentlich TAMMANN gezeigt hat, keine ein für allemal bestimmte Grösse, sondern hängt, wie auch die zerstörende Wirkung höherer Temperaturen, wesentlich von dem Enzymgehalte und anderen Umständen ab. Die Produkte der enzymatischen Prozesse können in dem Masse, wie sie sich anhäufen, einen hemmenden Einfluss ausüben und hierdurch kann sogar der enzymatische Vorgang zum Stillstand kommen. In solchen Fällen von „falschem Gleichgewichte“ (BREDIG) kann man aber, wie besonders TAMMANN[3]) gezeigt hat, durch Entfernung der Reaktionsprodukte, durch Verdünnung mit Wasser, Erhöhung der Temperatur, Zusatz von mehr Substrat oder von mehr Enzym häufig die Reaktion zum weiteren Fortschreiten bringen. Zusätze von Neutralsalzen und anderen Stoffen verschiedener Art können teils eine hemmende und teils eine befördernde Wirkung ausüben[4]).

Wirkung verschiedener Einflüsse auf die enzymatischen Prozesse.

Allen Enzymen gemeinschaftliche, charakteristische Reaktionen gibt es nicht, und ein jedes Enzym ist nur durch seine Wirkung und die Verhältnisse, unter welchen letztere sich entfaltet, charakterisiert. Mit Rücksicht auf diese

1) Anorganische Fermente. Leipzig 1901.

2) Vergl. BRÜCKE. Wien. Sitzungsber. **43**. 1861.

3) Die Arbeiten von TAMMANN findet man in Zeitschr. f. physiol. Chem. **16** und Zeitschr. f. physikal. Chem. **3** u. **18**.

4) Vergl. FERMI u. PERNOSSI, Zeitschr. f. Hygiene **18**; vergl. im übrigen wie bezüglich der Enzyme überhaupt C. OPPENHEIMER, Die Fermente 1900.

Wirkungen können die am meisten studierten Enzyme auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich die *hydrolytisch* und die *oxydierend* wirkenden Enzyme. Die für das Tierleben wichtigsten drei Untergruppen der hydrolytisch wirkenden Enzyme sind die proteolytischen oder eiweisslösenden, die lipolytischen oder fettspaltenden und die auf Stärkearten wirkenden amylolytischen oder diastatischen Enzyme, an welche die Invertasen, welche Doppelzucker in einfache Zuckerarten spalten, sich nahe anschliessen. Zu den hydrolytischen Enzymen sind ferner zu rechnen die harnstoffspaltenden und die, besonders in höheren Pflanzen vorkommenden glykosidspaltenden Enzyme. Eine besondere, noch nicht klargemachte Stellung unter den Enzymen nehmen die Eiweissgerinnungsenzyme, das Chymosin oder kaseinkoagulierende und das Thrombin oder blutkoagulierende Enzym, ein.

Verschiedene Enzymgruppen.

Den verschiedenen Oxydasen wurde schon in dem Obigen Erwähnung getan. Nach den Beobachtungen einiger Forscher[1]) soll es aber auch reduzierend wirkende Enzyme, sog. Reduktasen und Hydrogenasen, geben. Zu den letzteren wird von einigen das sog. „Philothion", welches bei Gegenwart von Schwefel und Wasser Schwefelwasserstoff entwickelt, gerechnet, während andere dagegen einer solchen Ansicht nicht beipflichten können[2]). Die, vielen Enzymen neben der spezifischen Wirkung auch zukommende Fähigkeit, Hydroperoxyd zu zerlegen, kommt nicht dem Enzyme selbst zu, sondern rührt von Verunreinigung mit einem anderen Enzym (Katalase) her[3]).

Reduktasen.

Um eine klare und eindeutige Nomenklatur der Enzyme zu schaffen, hat v. LIPPMANN[4]) vorgeschlagen, die Namen der Enzyme aus zwei Worten zusammenzusetzen, von denen das erste das vom Enzym angegriffene Substrat bezeichnet, während das zweite auf die vom Enzym als ausschliesslich oder als wesentliches Produkt abgeschiedene Substanz hinweist. Maltoglukase ist also ein Enzym, welches aus Maltose d-Glukose, Amylomaltase ein solches, welches Maltose aus Amylum erzeugt u. s. w.

Nomenklatur der Enzyme.

Die Wirkung der Enzyme ist insoferne eine spezifische, als ein und dasselbe Enzym nur auf einen Stoff oder einige wenige Stoffe, bezw. Gruppen von solchen, einwirkt. Ihre Wirkung scheint also einen ganz bestimmten sterischen Bau des Substrates vorauszusetzen, und man kann annehmen, dass gerade eine solche, sterisch besonders angeordnete Atomgruppe, zu welcher das Enzym wie der Schlüssel zum Schloss passt (E. FISCHER), als Angriffspunkt für das Enzym dient. Einen schlagenden Beweis für die grosse Bedeutung einer verschiedenen sterischen Konfiguration hat E. FISCHER[5]) durch seine Untersuchungen über die von ihm künstlich dargestellten stereoisomeren Reihen von Glykosiden, die er als α- und β-Glykoside bezeichnete, geliefert. Die

Enzyme und sterischer Bau.

---

1) Vergl. ABELOUS et GERARD, Compt. rend. **129**; POZZI-ESCOT, Bull. Soc. chim. (3) **27**.

2) DE REY-PAILHADE, Recherches expér. sur le Philothion etc. Paris (G. MASSON) 1891 und Nouvelles recherches sur le Philothion, Paris (MASSON) 1892; POZZI-ESCOT l. c., CHODAT u. BACH, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**; ABELOUS u. RIBAUT, Compt. rend. **137**.

3) Vergl. AL. SCHMIDT, Zur Blutlehre, Leipzig 1892; JACOBSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; O. LOEW, Fussnote 1, S. 7.

4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

Enzyme des Hefeinfuses wirkten nämlich nur auf die Glykoside der α-Reihe, während das Emulsin dagegen nur auf die der β-Reihe einwirkte.

Die am besten bekannten und studierten Enzymwirkungen, die Hydrolysen, sind exothermale Prozesse und die Summe der bei ihnen neu entstandenen Produkte besitzt somit eine geringere Verbrennungswärme als der ursprüngliche Stoff. Da nun die Synthesen gewöhnlich endothermale, also unter Verbrauch von Wärme verlaufende Prozesse sind, zu deren Zustandekommen äussere Energiezufuhr oft nötig ist, und da ferner die Enzyme keine Energiequellen sind, ist man früher allgemein der Ansicht gewesen, dass die Enzyme keine Synthesen bewirken können. Diese Ansicht ist indessen unhaltbar, und es hat sich gezeigt, dass auch enzymatische Hydrolysen umkehrbare Prozesse, die zu einer Synthese führen, sein können. So hat CROFT HILL gezeigt, dass Maltase, welche bekanntlich eine Spaltung der Maltose bewirkt, auch im stande ist, aus Glukose zwei isomere Biosen, eine neue, „Revertose" genannt, und eine andere, die wahrscheinlich Maltose ist, zu regenerieren (vergl. auch EMMERLING[1]). HANRIOT[2]), KASTLE und LOEVENHART[3]) haben die Fähigkeit der Lipasen, Synthesen zu bewirken, gezeigt, und endlich ist es EMMERLING[4]) gelungen, die Synthese von Amygdalin aus Mandelsäurenitrilglykosid und Glukose mittelst Hefemaltose auszuführen. Nach ABELOUS und RIBAUT[5]) soll in den Nieren von Schwein und Pferd ein Enzym enthalten sein, welches Hippursäure aus Benzylalkohol und Glykokoll erzeugt. Die Autoren sind der Ansicht, dass hierbei zuerst der Benzylalkohol zu Benzoesäure sich oxydiert und dass dann mit Hilfe der dabei frei werdenden Energie die Synthese eingeleitet wird. Man neigt auch, wie es scheint, immermehr zu der Ansicht, dass namentlich die intrazellulären Enzyme für die Synthesen im Tierkörper wichtig sind.

Reversible Enzymwirkungen. Synthesen.

Enzyme und Synthesen.

Die Art und Weise, wie die Enzyme wirken, ist noch unbekannt. Dass sie unter den Endprodukten der Reaktion sich nicht vorfinden, steht fest; dagegen ist es wohl möglich, dass vorübergehend eine präliminäre Bindung des Enzymes an das Substrat stattfindet, eine Annahme, welche durch die Arbeiten von HANRIOT über Lipase und namentlich durch die Studien HENRIS[6]) über Invertase, Diastase und Emulsin wesentlich gestützt wurde. Von besonderer Bedeutung für ein tieferes Eindringen in das Wesen der Enzymwirkungen sind aber namentlich einige Untersuchungen der letzten Jahre, welche ein helles Licht auf die grosse Übereinstimmung zwischen Katalyse und Enzymwirkungen geworfen haben. Die Katalysatoren finden sich ebensowenig wie die Enzyme

Wesen der Enzymwirkungen.

1) HILL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34** und Transact. chem. Society 1903, **83**; EMMERLING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

2) Compt. Rend. **132**.

3) The Amer. Chem. Journ. **24**.

4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**, S. 3810.

5) Compt. rend. Soc. biol. **52**; nach MALYS Jahresber. **30**.

6) HANRIOT, Compt. rend. **132**; HENRI, Lois générales de l'action des diastases, Paris 1903.

oder Derivate der letzteren unter den Endprodukten der Reaktion, und die Menge der wirksamen Substanz im Verhältnis zur Menge des von ihr umgewandelten Stoffes ist sowohl bei Enzymwirkungen wie bei Katalysen verschwindend klein. Bei den Enzymwirkungen scheint ferner, wie bei den Katalysen, die Reaktionsgeschwindigkeit von der Menge der zugesetzten wirksamen Substanz abhängig zu sein, und das spricht dafür, dass die Enzymwirkung nicht als eine Auslösung einer von selbst überhaupt nicht verlaufenden Reaktion, sondern als eine Beschleunigung eines langsam, oft gar nicht merkbar, verlaufenden chemischen Vorganges zu betrachten ist. Nach einer solchen Anschauung kommen aber die Enzymwirkungen in einer Linie mit den Katalysen, denn nach OSTWALD[1]) bezeichnet man als Katalysatoren Stoffe, welche durch ihre Gegenwart Änderungen in der Reaktionsgeschwindigkeit chemischer Vorgänge bewirken, und zwar positive oder negative, je nachdem sie Beschleunigungen oder Verzögerungen hervorbringen. Die auffallende Übereinstimmung zwischen Enzymen und anorganiscshen Katalysatoren ist namentlich von BREDIG und seinen Mitarbeitern, v. BERNEK, IKEDA und REINDERS[2]) durch sehr wichtige Untersuchungen gezeigt worden.

Enzyme und Katalysatoren.

Es ist nämlich BREDIG gelungen, direkt aus beispielsweise Platin-, Gold- oder Silberdraht und Wasser durch elektrische Kathodenzerstäubung im Lichtbogen „kolloidale“ Lösungen der entsprechenden Metalle darzustellen. Diese Lösungen von kolloidalen Metallen, „Metallsole“ zeigen nun hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und der Abhängigkeit derselben von äusseren Einflüssen, selbst von Giftwirkungen, eine so grosse Übereinstimmung mit Enzymen, dass BREDIG sie sogar als „anorganische Fermente“ bezeichnet hat.

Es ist allerdings wahr, dass auch die Wirkungsweise der Katalysatoren noch nicht aufgeklärt ist und dass man sich hüten muss, aus der auffallenden Übereinstimmung in der Wirkungsweise der Metallsole und einiger Fermente zu weitgehende Schlüsse zu ziehen[3]); durch diesen Vergleich zwischen Enzymen und Katalysatoren eröffnen sich aber für das Studium der Enzymwirkungen neue Gesichts- und Angriffspunkte, die unzweifelhaft als sehr fruchtbar sich erweisen werden.

Katalysen und Enzymwirkungen.

Wie oben gesagt, sind für die im Verdauungskanale verlaufenden chemichen Prozesse Enzyme von grosser Bedeutung; die Resultate ihrer Wirkungen werden aber daselbst von den im Darme gleichzeitig verlaufenden, von Mikroorganismen vermittelten Fäulnisvorgängen wesentlich kompliziert. Mikroorganismen üben also einen bestimmten Einfluss auf die physiologischen Prozesse im Tierkörper aus. Dass sie aber, wenn sie in die tierischen Säfte oder Gewebe hineingelangen und daselbst sich entwickeln und vermehren, von einer noch grösseren pathologischen Bedeutung werden können, davon legt die von PASTEUR

Mikroorganismen.

1) Grundriss d. allgemein. Chemie, 3. Aufl. 1899.

2) Vergl. BREDIG, Anorganische Fermente, Leipzig 1901 und ferner BREDIG, Die Elemente d. chemischen Kinetik etc.; Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. I, 1902.

3) Man vergl. KASTLE u. LOEVENHART, Amer. Chem. Journ. 29.

und KOCH begründete moderne Bakteriologie in ihrer Beziehung zu der Lehre von den Infektionskrankheiten ein bedeutungsvolles Zeugnis ab.

Die von Mikroorganismen erzeugten Produkte können sehr verschiedenartig sein. Bei der von Fäulnisorganismen vermittelten Zersetzung tierischer Flüssigkeiten und Gewebe können u. a. auch Verbindungen basischer Natur entstehen. Zu diesen gehören die in menschlichen Leichen zuerst von SELMI gefundenen und dann besonders von BRIEGER und GAUTIER[1]) studierten Leichenalkaloide oder Ptomaine, von denen einige, die Toxine, giftig, andere ungiftig sind und welche alle der Fettreihe angehören und meistens keinen Sauerstoff enthalten. Beispiele solcher basischen Substanzen sind die beiden Diamine, das Kadaverin oder Pentamethylendiamin, $C_5H_{14}N_2$, und das Putrescin oder Tetramethylendiamin, $C_4H_{12}N_2$, welche ein besonderes Interesse auch dadurch gewonnen haben, dass sie bei gewissen pathologischen Zuständen, nämlich bei Cholera und Cystinurie[2]) im Darminhalte und im Harne gefunden worden sind. Ptomaine.

Wie oben erwähnt, stehen die chemischen Vorgänge bei Tieren und Pflanzen nicht wie Gegensätze einander gegenüber; sie bieten zwar Verschiedenheiten dar, sind aber im Grunde in qualitativer Hinsicht einerlei Art. Alle lebende Zellen der Tier- und Pflanzenwelt sind, wie PFLÜGER sagt, blutsverwandt, aus derselben Wurzel stammend, und wenn die einzelligen pflanzlichen Organismen Proteinstoffe derart zerlegen können, dass giftige Substanzen entstehen, folgt hieraus, dass auch der Tierkörper, der doch nur ein Komplex von Zellen ist, unter physiologischen Verhältnissen ähnliche Stoffe erzeugen können muss. Es ist in der Tat auch längst bekannt, dass der Tierkörper einer solchen Fähigkeit mächtig ist und als allgemein bekannte Zeugnisse dieser Fähigkeit können verschiedene stickstoffhaltige Extraktivstoffe und die giftigen Bestandteile der Sekrete einiger Tiere genannt werden. Solchen Stoffen basischer Natur, welche regelmässig und unaufhörlich als Zersetzungsprodukte der Proteinsubstanzen im lebenden Organismus entstehen und welche folglich als physiologische Stoffwechselprodukte anzusehen sind, hat GAUTIER, zum Unterschied von den durch Mikrobien erzeugten Ptomainen und Toxinen, den Namen Leukomaine gegeben. Derartige Stoffe, zu denen mehrere längst bekannte tierische Extraktivstoffe zu rechnen sind, hat GAUTIER[3]) besonders aus tierischen Geweben, wie den Muskeln, isoliert. Die bisher bekannten Leukomaine, von denen auch einige in kleinen Mengen giftig sind, gehören, wie es scheint, der Cholin-, der Harnsäure- und der Kreatiningruppe an. Leukomaine

1) SELMI, sulle ptomaine od alcaloidi cadaverici e loro importanza in tossicologia, Bologna 1878 nach Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **11**. Correspon. v. H. SCHIFF; BRIEGER, Über Ptomaine. Teil 1, 2 und 3. Berlin 1885—1886; A. GAUTIER, Traité de chimie appliquée à la physiologie **2**. 1873 und Compt. rend. **94**.

2) Vergl. BRIEGER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; BAUMANN und UDRANSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13** u. **15**; BRIEGER u. STADTHAGEN, Berl. klin. Wochenschr. 1889.

3) Bull. soc. chim. **43** und A. GAUTIER, Sur les alcaloïdes dérivés de la destruction bactérienne ou physiologique des tissus animaux. Paris 1886.

Auch den Leukomainen hat man eine gewisse Bedeutung als Krankheitserreger zuerkennen wollen. Man hat nämlich angenommen, dass diese Stoffe, wenn sie infolge einer unvollständigen Exkretion oder Oxydation im Körper sich anhäufen, zu einer Autointoxikation Veranlassung geben könnten (BOUCHARD u. a.[1]).

Autointoxikation.

Von besonders grossem Interesse sind die in höheren Pflanzen und Tieren, wie in Abrus- und Ricinussamen, in den Giften von Schlangen und Spinnen, im Blutserum u. s. w. vorkommenden, vor allem aber die von Mikroorganismen, insbesondere von Krankheitserregern, gebildeten Toxine, welche eine unverkennbare Verwandtschaft mit den Enzymen zeigen. Ein näheres Eingehen auf diese verschiedenartigen Stoffe, Lysine, Agglutinine, Toxine u. s. w. wie auch auf die Antitoxine und die Immunitätslehre überhaupt liegt ausserhalb des Rahmens dieses Buches, und trotz der ungemein grossen Wichtigkeit des Gegenstandes können also diese Verhältnisse hier nicht abgehandelt werden. Nur auf eine der vielen zwischen Toxinen und Enzymen bestehenden Ähnlichkeiten mag es im Anschluss an das oben von den Enzymen Gesagte gestattet sein, die Aufmerksamkeit hier zu lenken. Wie man durch wiederholtes Einführen von einem Toxine in einen Tierkörper denselben zur Bildung von dem entsprechenden Antitoxine reizen kann, so ist es, wie MORGENROTH[2]) als erster zeigte, auch möglich, durch steigende Zufuhr von einem Enzyme (z. B. dem Labenzyme), im Körper ein Antienzym (ein Antilab) zu erzeugen. Es ist dies übrigens nur ein spezieller Fall des allgemeinen Immunitätsgesetzes, nach welchem der Tierkörper die Fähigkeit hat, durch von ihm selbst erzeugte Reaktionsprodukte eingeführte, fremdartige Stoffe unschädlich zu machen.

Toxine und verwandte Stoffe.

1) BOUCHARD, Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies. Paris 1887. Vergl. im übrigen die Handbücher der klin. Medizin.

2) Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde **26**.

Zweites Kapitel.

Die Proteinstoffe.

Die Hauptmasse der organischen Bestandteile der tierischen Gewebe besteht aus amorphen, stickstoffhaltigen, sehr zusammengesetzten Stoffen von hohem Molekulargewichte. Diese Stoffe, welche entweder Eiweisskörper im engeren Sinne oder auch ihnen nahe verwandte Stoffe sind, nehmen durch ihr reichliches Vorkommen unter den organischen Bestandteilen des Tierkörpers den ersten Rang ein. Aus diesem Grunde sind sie auch zu einer besonderen Gruppe zusammengeführt worden, der man den Namen die *Proteingruppe* (aus **πρωτευο**, ich bin der erste, nehme den ersten Rang ein) gegeben hat. Sämtliche dieser Gruppe angehörigen Stoffe nennt man *Proteinstoffe*, wenn auch in einzelnen Fällen die Eiweisskörper im engeren Sinne mit demselben Namen bezeichnet werden. Proteinstoffe.

Sämtliche Proteinstoffe[1]) enthalten *Kohlenstoff*, *Wasserstoff*, *Stickstoff* und *Sauerstoff*. Die meisten enthalten auch *Schwefel*, einige daneben *Phosphor* und einige auch *Eisen*. *Kupfer*, *Chlor*, *Jod* und *Brom* sind auch in seltenen Fällen gefunden worden. Beim Erhitzen werden alle Proteinsubstanzen allmählich zersetzt. Sie entwickeln dabei einen starken Geruch nach verbranntem Horn oder verbrannter Wolle. Gleichzeitig geben sie brennbare Gase, Wasser, Kohlensäure, Ammoniak, stickstoffhaltige Basen nebst mehreren anderen Stoffen ab und hinterlassen eine reichliche Menge Kohle. Bei hydrolytischer Spaltung liefern sie alle ausser stickstoffhaltigen basischen Substanzen namentlich reichlich Monoaminosäuren verschiedener Art. Proteinstoffe im allgemeinen.

Der Stickstoff kommt in den Proteinstoffen in verschiedenartiger Bindung vor, und dies macht sich auch in der Verteilung des Stickstoffes auf den Spaltungsprodukten derselben kund. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man 1. den als Ammoniak leicht abspaltbaren sogenannten Amidstickstoff, 2. einen mit Diaminovaleriansäure zu Arginin verbundenen Guanidin-

1) Die Literatur über die Proteinstoffe bis zum Jahre 1885 findet man bei E. DRECHSEL in seinem Aufsatze über Eiweisskörper in LADENBURGs Handwörterbuch der Chemie 3, S. 534—589. Die neuere Literatur bis zum Jahre 1900 findet man bei O. COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper. Braunschweig 1900.

rest, den man auch als harnstoffbildende Gruppe bezeichnet hat, 3. den in basischen, durch Phosphorwolframsäure fällbaren Produkten (zu welchen auch der Guanidinrest im Arginin gehört) enthaltenen Basenstickstoff, „Diaminosäurenstickstoff", 4. den Monoaminosäurenstickstoff und 5. den Stickstoff der in wechselnden Mengen auftretenden humusähnlichen Melanoidine, die indessen nur sekundär entstandene Laborationsprodukte sein dürften.

Verteilung des Stickstoffes.

Die quantitative Verteilung des Gesamtstickstoffes auf die obigen fünf Gruppen ist in verschiedenen Proteinsubstanzen eine verschiedene, kann aber infolge der obengenannten Melanoidinbildung und der Mängel der bisher gebrauchten Methoden[1]) nicht ganz sicher angegeben werden. Das folgende dürfte jedoch wenigstens eine ungefähre Vorstellung geben können[2]). Der locker gebundene sog. Amidstickstoff scheint in den Protaminen gänzlich zu fehlen. Im Leime beträgt er 1—2 p. c., in anderen tierischen Proteinsubstanzen 5—10 p. c., in den pflanzlichen Gluteneiweissstoffen dagegen 13—20 p. c. von dem Gesamtstickstoffe. Der Guanidinstickstoff kann in den Protaminen 22—44, in den Histonen 12—13, im Leime etwa 8 und in anderen Proteinstoffen etwa 2—5 p. c. vom Gesamtstickstoffe betragen. Für den durch Phosphorwolframsäure fällbaren Basenstickstoff (einschliesslich des Guanidinrestes) hat man bei den Protaminen rund 63—88, in den Histonen 35—42,5, in anderen tierischen Proteinsubstanzen 15—25, in dem Zein und dem Gluteneiweisse 5—14 und in pflanzlichem Globulin bis zu 37 p. c. gefunden. Die Hauptmenge des Stickstoffes, 55—76 p. c., kommt, mit Ausnahme der Protamine, auf die Monoaminosäuregruppen. Die Zahlen für den Melanoidinstickstoff schwanken zu bedeutend, um hier Erwähnung finden zu können.

Quatitative Verteilung des Stickstoffes.

Aus dem Angeführten geht hervor, dass der Stickstoff in den allermeisten Proteinstoffen in solcher Bindung vorkommt, dass seine Hauptmenge bei hydrolytischer Spaltung der letzteren mit Säuren als Aminoverbindungen in den Spaltungsprodukten auftritt. Bei Einwirkung von salpetriger Säure auf Proteinstoffen tritt indessen nur ein geringer Teil, 1—2 p. c., des Stickstoffes aus[3]), was darauf hindeutet, dass NH_2-Gruppen nur in geringer Menge in ihnen vorgebildet sind. Man ist auch allgemein der Ansicht, dass die in den Spaltungsprodukten vorhandenen Aminogruppen in den ursprünglichen Proteinsubstanzen hauptsächlich als Iminogruppen vorkommen.

Bindung des Stickstoffes.

Der Schwefel kommt in den verschiedenen Proteinstoffen in sehr verschiedener Menge vor. Einzelne, wie die Protamine und angeblich auch gewisse

1) Vergl. die Arbeiten von HAUSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27** u. **29**; HENDERSON ebenda **27**; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda **30**; KUTSCHER ebenda **31** u. **38**; HART ebenda **33**.

2) Vergl. die Arbeiten sub. **1** und BLUM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; KOSSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**, S. 3214; HOFMEISTER, Ergebnisse der Physiol., Jahrg. **1**, Abt. I, S. 759, wo man die einschlägige Literatur findet, und OSBORNE u. HARRIS, Chem. Zentralbl. 1903, I., S. 1279.

3) Vergl. C. PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**; H. SCHIFF ebenda S. 1354; O. LOEW, Chemiker-Zeitg. 1896 und O. NASSE, PFLÜGERS Arch. **6**.

Bakterieneiweisskörper[1]), sind schwefelfrei. Andere, wie der Leim und das Elastin, sind sehr arm an Schwefel, während andere, namentlich die Hornsubstanzen, verhältnismässig reich daran sind. Bei hydrolytischer Spaltung mit Mineralsäuren wird der Schwefel der Proteinstoffe regelmässig, wenigstens zum Teil, als Cystin (K. MÖRNER) oder bei schwefelarmen Stoffen als Cystein (EMBDEN) abgespalten. Aus einigen Proteinstoffen hat man auch α-Thiomilchsäure (SUTER, FRIEDMANN, FRÄNKEL); Merkaptane (RUBNER) oder einen nach Äthylsulfid riechenden Körper (DRECHSEL) erhalten[2]).

Schwefel in den Proteinstoffen.

Bei der Einwirkung von siedender Kali- oder Natronlauge scheidet sich regelmässig ein Teil des Schwefels als Schwefelalkali ab, welches mit Bleiacetat nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden kann (FLEITMANN, DANILEWSKY, KRÜGER, FR. SCHULZ, OSBORNE, K. MÖRNER)[3]). Der Rest lässt sich dagegen nur nach dem Schmelzen mit Alkali und Salpeter als Sulfat nachweisen. Die Relation zwischen dem mit Alkali abspaltbaren und nicht abspaltbaren Schwefel ist bei verschiedenen Eiweissstoffen eine verschiedene; hieraus lassen sich aber nicht ohne weiteres bestimmte Schlüsse bezüglich der Anzahl Bindungsformen des Schwefels im Proteinmoleküle ziehen. Aus dem Cystin können nämlich, wie K. MÖRNER gezeigt hat, rund nur $^3/_4$ des Schwefels mit Alkali abgespalten werden, und ähnliches gilt auch für den cystinliefernden Komplex der Proteinstoffe. Wenn man die Menge des bleischwärzenden Schwefels in einem Proteinstoffe mit $^4/_3$ multipliziert, erhält man die entsprechende Menge Cystinschwefel in dem letzteren. Bei solchen Berechnungen fand MÖRNER, dass in einigen Stoffen, wie Hornsubstanz, Serumalbumin und Serumglobulin, die Mengen des Cystin- und Gesamtschwefels identisch sind, und dass folglich für die Annahme mehr als einer Bindungsform des Schwefels in diesen Stoffen kein Grund vorliegt. In anderen, wie im Fibrinogen und Ovalbumin, kam dagegen nur die Hälfte oder ein Drittel des Schwefels als Cystinschwefel vor.

Bindungsformen des Schwefels.

Die Konstitution der Proteinstoffe ist noch unbekannt, wenn auch die grossen Fortschritte der letzten Jahre die Frage ihrer Lösung wesentlich näher geführt haben. Zur Erforschung dieser Konstitution hat man die Proteinstoffe in verschiedener Weise in einfachere Bruchstücke aufzuspalten versucht, und die hierzu benutzten Methoden sind verschiedener Art. Bei diesen Zersetzungen, zu welchen in erster Linie Eiweissstoffe im eigentlichen Sinne, vor allem kristallisierte Eiweissstoffe zu verwenden sind, erhält man meistens erst grössere Atomkomplexe, Albumosen und Peptone, welche noch den Eiweisscharakter tragen,

Spaltung der Eiweissstoffe.

1) Vergl. M. NENCKI u. F. SCHAFFER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **20** und M. NENCKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **17**.

2) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **34**; EMBDEN, ebenda **32**; SUTER ebenda **20**; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beiträge **3**; RUBNER, Arch. f. Hygiene **19**; DRECHSEL, Zentralbl. f. Physiol. **10**, S. 529; FRÄNKEL, Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. **112**, II. b, 1903.

3) FLEITMANN, Annal. d. Chem. u. Pharm. **66**; DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; KRÜGER, PFLÜGERS Arch. **43**; FR. SCHULZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; OSBORNE, Connect. agric. exp. Stat. Ann. Report for 1900. New Haven; MÖRNER l. c.

die aber dann weiter zerfallen, bis man zuletzt einfachere, meistens kristallisierende oder jedenfalls gut charakterisierbare Endprodukte erhält.

Beim Erhitzen von Eiweiss mit Barythydrat und Wasser in geschlossenen Gefässen auf 150—250° C erhielt SCHÜTZENBERGER[1]) eine Menge von Produkten, darunter Ammoniak, Kohlensäure, Oxalsäure, Essigsäure und — als Hauptprodukt — ein Gemenge von Aminosäuren. Der von ihm aus diesen Versuchsergebnissen gezogene Schluss, dass das Eiweiss ein komplexes Ureid oder Oxamid sei, ist indessen aus mehreren Gründen nicht berechtigt[2]).

Beim Schmelzen von Eiweiss mit Ätzkali entweichen Ammoniak, Methylmerkaptan und andere flüchtige Produkte, und es entstehen unter anderem: Leucin, aus welchem dann flüchtige Fettsäuren, wie Essigsäure, Valeriansäure und auch Buttersäure hervorgehen, ferner Tyrosin, aus welchem später Phenol gebildet wird, Indol und Skatol. Über die bei hydrolytischer Spaltung durch Mineralsäuren darstellbaren Produkte liegt eine Fülle von Untersuchungen verschiedener Forscher vor, unter denen HLASIWETZ und HABERMANN, RITTHAUSEN und KREUSLER, E. SCHULZE und seine Mitarbeiter, DRECHSEL, SIEGFRIED, R. COHN, KOSSEL und seine Schüler, K. MÖRNER und in letzter Zeit namentlich E. FISCHER und seine Mitarbeiter zu nennen sind[3]). Als Hauptprodukte hat man hierbei erhalten: Monoaminosäuren, wie Glykokoll, Alanin, Aminovaleriansäure, Leucin, Serin, Tyrosin, Phenylaminopropionsäure, Asparagin- und Glutaminsäure, Cystein und dessen Sulfid Cystin; die sog. Hexonbasen, Lysin, Arginin und Histidin, von denen die zwei erstgenannten Diaminosäuren sind; Pyrrolidin- und Oxypyrrolidinkarbonsäure; Schwefelwasserstoff, Äthylsulfid, Leucinimid, Ammoniak und Melanoidine[4]), welch' letztere indessen sekundär gebildete Kondensationsprodukte sein dürften.

Hydrolytische Spaltungsprodukte.

Durch proteolytische Enzyme kann das Eiweiss, wie später ausführlicher dargelegt werden soll, in eine grosse Anzahl von Stoffen gespalten werden. Es entstehen in erster Linie Albumosen und Peptone, ferner reichlich Monoaminosäuren verschiedener Art, Hexonbasen, Tryptophan (Proteinochromogen), welches eine Skatolaminosäure ist, und endlich Oxyphenyläthylamin, Diamine, ein wenig Ammoniak u. a.

Bei der Fäulnis entsteht eine grosse Menge von Substanzen. Auch hier werden in erster Linie dieselben Stoffe wie bei der Zersetzung durch proteolytische Enzyme gebildet; aber es folgt dann eine weitere Zersetzung, wobei eine grosse Anzahl von Stoffen, die teils der Fettreihe und teils der aromatischen und heterocyklischen Reihe angehören, gebildet werden. Zu jener Reihe gehören Ammoniaksalze der flüchtigen Fettsäuren, wie Kapronsäure, Valeriansäure und

Zersetzung durch Fäulnis.

1) Annal. de Chim. et Phys. (5) **16** und Bull. soc. chim. **23** u. **24**.

2) Vergl. HABERMANN u. EHRENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

3) Bezüglich der Literatur kann auf O. COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper, Braunschweig 1900 und F. HOFMEISTER, Ergebnisse der Physiolog. **1**, Abt. 1, 1902, S. 759, hingewiesen werden.

4) Vergl. SAMUELY, HOFMEISTERs Beiträge **2**.

Buttersäure, ferner Bernsteinsäure, Kohlensäure, Methan, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, Methylmerkaptan u. a. Hierher gehören auch die Ptomaine, die indessen wahrscheinlich zum Teil durch sehr verschiedenartige chemische Prozesse, auch Synthesen, entstehen dürften.

Die Fäulnisprodukte der aromatischen und heterocyklischen Reihen lassen sich nach E. SALKOWSKI in drei Gruppen teilen, nämlich: a) die Phenolgruppe, zu welcher das Tyrosin, die aromatischen Oxysäuren, das Phenol und Kresol gehören, b) die Phenylgruppe mit der Phenylessigsäure und der Phenylpropionsäure und endlich c) die Indolgruppe, welche Indol, Skatol, Skatolessigsäure und Skatolkarbonsäure umfasst. Diese verschiedenen Produkte entstehen bei der Fäulnis bei Luftzutritt. Bei der Fäulnis des Eiweisses durch anaerobe Spaltpilze bei Abwesenheit von Sauerstoff erhielten NENCKI und BOVET[1]) nur p-Oxyphenylpropionsäure, Phenylpropionsäure und Skatolessigsäure. Diese drei Säuren sollen durch naszierenden Wasserstoff aus den drei entsprechenden Aminosäuren, dem Tyrosin, der Phenylaminopropionsäure und der Skatolaminoessigsäure entstehen, und diese drei letztgenannten Aminosäuren sollen also nach NENCKI in dem Eiweissmoleküle präformiert enthalten sein. Aromatische Fäulnisprodukte.

Bei nicht zu tiefgreifender Einwirkung von Chlor, Brom oder Jod auf Eiweiss tritt das Halogen in mehr oder weniger fester Bindung in das Eiweiss hinein (LOEW, BLUM, BLUM und VAUBEL, LIEBRECHT, HOPKINS und BROOK, HOFMEISTER, KURAJEFF u. a.), und je nach der Verfahrungsweise kann man Derivate von verschiedenem, aber konstantem Halogengehalt darstellen (HOPKINS und PINKUS). Hierbei wird das Eiweiss derart verändert, dass es keinen durch Alkali abspaltbaren Schwefel enthält und ferner weder die MILLONsche Reaktion gibt, noch als Spaltungsprodukt Tyrosin liefert. Gewöhnlich erklärt man dies durch die Annahme einer Substitution von Wasserstoff durch Jod im aromatischen Tyrosinkern; da aber nach OSWALD die nur sehr wenig Tyrosin liefernde Heteroalbumose etwa dieselbe Menge Jod wie die viel Tyrosin gebende Protalbumose aufnimmt, scheint das Jod jedenfalls nicht von dem tyrosinbildenden Atomkomplexe allein gebunden zu sein. Bei der Jodierung findet ausserdem eine Oxydation und nach SCHMIDT[2]) auch eine kontinuierliche Abspaltung von Amidogruppen statt. Es können ferner nach ihm Phenol und p-Kresol als Spaltungsprodukte des Tyrosins nebst Benzoesäure durch Oxydation der Phenylaminopropionsäure entstehen. Einwirkung von Halogenen.

Durch Oxydation von Eiweiss mit Kaliumpermanganat[3]) hat MALY eine Säure, die „Oxyprotsulfonsäure“, C 51,21; H 6,89; N 14,59; S 1,77; O 25,24 p. c. erhalten, welche

1) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, S. 215 und **27**, S. 302; NENCKI u. BOVET, Monatshft. f. Chem. **10**.

2) LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **31**; BLUM, Münch. med. Wochenschr. 1896; BLUM u. VAUBEL, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**; LIEBRECHT, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; HOPKINS u. BROOK, Journ. of Physiol. **22**; HOPKINS u. PINKUS, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **31**; F. HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; KURAJEFF ebenda **26**; OSWALD, HOFMEISTERs Beitr. **3**; C. H. L. SCHMIDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, **36**, **37**.

3) MALY, Wien. Sitzungsber. **91** u. **97**, auch Monatshefte f. Chem. **6** u. **9**; vergl. auch BONDZYNSKI u. ZOJA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; BERNERT ebenda **26**.

kein Spaltungs-, sondern ein Oxydationsprodukt, in welchem die Gruppe SH in SO_2OH übergegangen ist, sein soll. Die Säure gibt nicht die MILLONsche Reaktion, liefert kein Tyrosin oder Indol, gibt aber in der Kalischmelze Benzol. Bei fortgesetzter Oxydation erhielt MALY eine andere Säure, die „Peroxyprotsäure“, welche noch die Biuretreaktion gibt, von den meisten eiweissfällenden Reagenzien aber nicht gefällt wird. Das von SCHULZ bei Oxydation von Eiweiss mit Hydroperoxyd erhaltene „Oxyprotein“ steht betreffs der Zusammensetzung und der allgemeinen Charaktere der Oxyprotsulfonsäure nahe, enthält aber bleischwärzenden Schwefel und gibt die MILLONsche Reaktion. Das Oxyprotein soll ein reines Oxydationsprodukt sein, während bei der Entstehung der Oxyprotsulfonsäure nach SCHULZ[1]) auch eine Spaltung stattfindet. Als Produkt der Oxydation von Leim mit Ferrosulfat und Hydroperoxyd haben BLUMENTHAL und NEUBERG[2]) Aceton erhalten. JOLLES[3]) behauptet bei der Oxydation verschiedener Eiweisskörper mit Kaliumpermanganat in saurer Lösung reichliche Mengen Harnstoff erhalten zu haben, eine Angabe, deren Richtigkeit jedoch von anderen bestritten wurde. Bei der Oxydation von Eiweiss in saurer Flüssigkeit hat man übrigens flüchtige fette Säuren, deren Aldehyde, Nitrile und Ketone, ferner Cyanwasserstoff, Benzoesäure u. a. erhalten.

Oxydationen des Eiweisses.

Salpetersäure gibt verschiedene Nitroprodukte. Eine Melanoidinsubstanz, „Xanthomelanin“ wurde von v. FÜRTH[4]) gefunden. HABERMANN und EHRENFELD[5]) erhielten unter anderen Produkten auch Oxyglutarsäure. Durch Einwirkung von Brom unter starkem Druck hat man eine Menge von Derivaten wie: Bromanil und Tribromessigsäure, Bromoform, Leucinimid, Leucin, Oxalsäure, Tribromaminobenzoesäure u. a. erhalten. Mit Königswasser erhielt man Fumarsäure, Oxalsäure, Chlorazol u. a. Über die Einwirkung von Chlor auf Eiweiss und die dabei entstehenden Produkte liegen neuere Untersuchungen von HABERMANN und EHRENFELD und PANZER[6]) vor.

Oxydationsprodukte.

Bei trockener Destillation liefert das Eiweiss eine Menge Zersetzungsprodukte von widrigem, brenzlichem Geruch und hinterlässt eine poröse, glänzende, stickstoffhaltige Kohle. Die Destillationsprodukte sind teils eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von brenzlichem Geruch, welche Ammoniumkarbonat und Acetat, Ammoniumsulfid, Cyanammonium, brenzliche Öle u. a. enthält, und teils ein aus Kohlenwasserstoffen, stickstoffhaltigen Basen der Anilin- und Pyridinreihen und einer Menge von unbekannten Stoffen bestehendes braunes Öl.

Das Vorkommen von Proteinsubstanzen, welche eine Kohlehydratgruppe in glykosidartiger Bindung enthalten, ist seit längerer Zeit bekannt. Die Natur dieses, durch Säure abspaltbaren Kohlehydrates, dessen Menge sogar 35 p. c. betragen kann, ist vor allem durch die Untersuchungen von FRIEDRICH MÜLLER und seinen Schülern[7]) aufgeklärt worden, und es hat sich dabei herausgestellt, dass es immer um einen Aminozucker und regelmässig um Glukosamin sich handelt. Dass aber auch sog. echte Eiweisskörper als hydrolytisches Spaltungsprodukt ein Kohlehydrat liefern können, ist zuerst von PAVY an Ovalbumin gezeigt worden. Fortgesetzte Untersuchungen von FR. MÜLLER, WEYDEMANN, SEEMANN, FRÄNKEL, HOFMEISTER und LANGSTEIN[8]) haben gelehrt, dass das Kohlehydrat auch in diesem Falle Glukosamin ist. Auch in einigen anderen Eiweissstoffen, Eiglobulin, Serumglobulin, Serumalbumin, Erbsenglobulin, Albumin der Gramineen, Dottereiweiss und Fibrin hat man Kohlehydratkomplexe, wenn auch bisweilen nur in sehr geringer Menge, nachweisen können. In an-

Kohlehydratgruppen im Eiweissmoleküle.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 29.
2) Deutsch. Med. Wochenschr. 1901.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 32 u. 38.
4) Vergl. MALYs Jahresberichte. Bd. 30, S. 24.
5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 35.
6) HABERMANN u. EHRENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32; PANZER, ebenda 33 u. 34.
7) MÜLLER, Sitzber. d. Ges. d. Naturw. zu Marburg 1896 u. 1898 und Zeitschr. f. Biologie 42.
8) Hinsichtlich der hier in Frage kommenden Literatur kann auf die Arbeit von FR. MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie 42 und von LANGSTEIN, Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. 1, S. 63 hingewiesen werden.

deren Eiweissstoffen dagegen, wie in Edestin (aus Hanfsamen) und Kasein, Myosin, reinem Fibrinogen und Ovovitellin hat man mit negativem Erfolge nach Kohlehydraten gesucht[1]). Es enthalten also nicht alle Eiweissstoffe eine Kohlehydratgruppe, und es müssen deshalb auch künftige Untersuchungen darüber entscheiden, ob die Kohlehydratgruppe dem eigentlichen Eiweisskomplexe angehört oder nur mit dem Eiweissstoffe verbunden ist, bezw. denselben verunreinigt. Mehrere Beobachtungen[2]) sprechen nämlich dafür, dass sogar bei Verarbeitung von kristallisierten Eiweissstoffen eine Beimengung von anderen Proteinsubstanzen leider nicht ausgeschlossen ist, was namentlich in Anbetracht der bisweilen sehr geringfügigen Kohlehydratmengen nicht zu übersehen ist. Bei dieser Sachlage dürfte es jedenfalls noch zu früh sein, die Kohlehydratgruppen zu den aus einer Zertrümmerung des eigentlichen Eiweisskomplexes hervorgehenden Kohlenstoffkernen zu rechnen. Kohlehydratgruppen im Eiweiss.

Die oben besprochenen, zum Abbau der Proteinsubstanzen verwendeten Methoden haben einen wesentlich verschiedenen Wert, ergänzen aber zum Teil einander. Als die, zur Gewinnung der im Proteinmoleküle vorgebildeten Kohlenstoffkerne geeignetste Methode dürfte aber die Hydrolyse durch siedende, verdünnte Mineralsäuren und durch proteolytische Enzyme zu bezeichnen sein. Die wichtigsten der bisher erhaltenen Kohlenstoffkerne sind folgende. Kohlenstoffkerne.

I. Der aliphatischen Reihe angehörige Kerne.

A. **Schwefelfreie** aber **stickstoffhaltige**: 1. Ein *Guanidinrest* (mit Ornithin zu Arginin verbunden). 2. *Einbasische Monoaminosäuren*: Glykokoll (Aminoessigsäure), Alanin (Aminopropionsäure), Aminovaleriansäure, Leucin (Isobutylaminoessigsäure), Serin (Oxyaminopropionsäure). 3. *Zweibasische Monoaminosäuren*: Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure) und Glutaminsäure (Aminoglutarsäure). 4. *Einbasische Diaminosäuren*: Diaminoessigsäure (?), Ornithin (Diaminovaleriansäure) und Lysin (Diaminokapronsäure). Zu dieser Gruppe rechnet man auch das Histidin, welches indessen eine Aminokarbonsäure eines Pyrimidinderivates zu sein scheint.

B. **Schwefelhaltige**: Cystein (Aminothiomilchsäure) und dessen Sulfid Cystin (Diaminodithiodilaktylsäure), Thiomilchsäure, Merkaptane und Äthylsulfid. Übersicht der Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle.

II. Der karbocyklischen Reihe angehörige Kerne.

Phenylaminopropionsäure und Tyrosin.

III. Der heterocyklischen Reihe angehörige Kerne.

A. Aus der *Pyrrolgruppe:* Pyrrolidinkarbonsäure und Oxypyrrolidinkarbonsäure.

B. Aus der *Indolgruppe:* Tryptophan oder Skatolaminoessigsäure. (Skatolessigsäure, Skatolkarbonsäure, Indol und Skatol bei der Fäulnis[3]).

Bezüglich dieser Kohlenstoffkerne ist zu bemerken, dass sie nicht alle in jedem untersuchten Eiweisskörper gefunden worden sind, und ferner, dass man

---

1) Vergl. Note 8, Seite 24.

2) Vergl. WICHMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** und N. SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903, S. **51**.

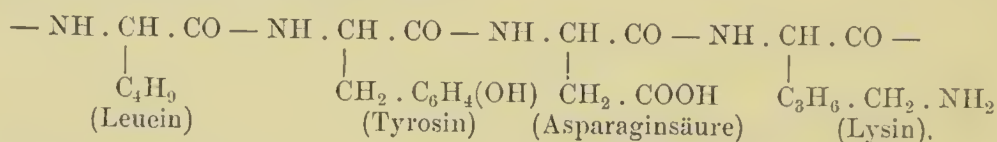
3) Nach einigen Beobachtungen zu urteilen, dürfte auch ein Pyridinkern im Eiweiss vorgebildet sein. Vergl. LOEW, Journ. f. prakt. Chem. **31**; SAMUELI, HOFMEISTERS Beitr. **2**.

ein und dasselbe Spaltungsprodukt, wie z. B. Glykokoll, Leucin, Tyrosin, Cystin, in sehr ungleicher Menge aus verschiedenen Proteinsubstanzen gewonnen hat. Inwieweit sämtliche obengenannte Kohlenstoffkerne im Proteinmoleküle vorgebildet sind, ist übrigens schwer zu sagen. Es ist nämlich nicht ausgeschlossen, dass selbst bei der Hydrolyse einzelne Kohlenstoffkerne sekundär aus anderen entstehen. Man kann auch nicht die, besonders von LOEW[1]) hervorgehobene Möglichkeit in Abrede stellen, dass bei der Hydrolyse bedeutende Atomverschiebungen der Spaltung vielleicht vorangehen, und dass folglich zwei Kohlenstoffkerne, wie z. B. Leucin und Lysin oder Tyrosin und Phenylalanin, aus der gleichen Atomgruppierung je nach der Natur der benachbarten Gruppen hervorgehen könnten.

Kohlenstoffkerne.

Selbst wenn man dies zugibt, so steht es jedoch unzweifelhaft fest, dass die unvergleichlich grösste Menge der Spaltungsprodukte der Proteinsubstanzen Aminosäuren sind. Wie HOFMEISTER[2]) durch chemische Betrachtungen näher auseinandergesetzt hat, kann man sich auch die Eiweissstoffe der Hauptsache nach als durch Kondensation von Aminosäuren entstanden vorstellen, wobei man sich die Verknüpfung der letzteren untereinander durch Iminogruppen, etwa nach dem folgenden Schema, zu denken hat.

Konstitution der Eiweissstoffe.



In nächster Beziehung zu dem nun Gesagten steht die Frage, inwieweit es möglich ist, eiweissähnliche Substanzen durch Synthese darzustellen. In dieser Hinsicht ist daran zu erinnern, dass es zwar GRIMAUX, dann aber auch SCHÜTZENBERGER und PICKERING gelungen ist, aus verschiedenen Aminosäuren teils für sich und teils in Gemengen mit anderen Stoffen, wie Biuret, Alloxan, Xanthin oder Ammoniak, Substanzen zu erzeugen, die in mehreren Beziehungen den Eiweissstoffen ähneln. Von viel grösserem Interesse sind aber die von CURTIUS und namentlich von E. FISCHER[3]) ausgeführten Verkettungen von Aminosäuren. Hierdurch ist es nämlich gelungen, zusammengesetzte Stoffe, von FISCHER, je nachdem sie zwei oder mehrere Aminosäuregruppen verkuppelt enthalten, „Di-“ oder „Polypeptide“ genannt, darzustellen. Ein solches Dipeptid ist z. B. das Glycylglycin und das Glycylalaninanhydrid. Als Beispiele von Polypeptiden sind zu nennen der Karbäthoxyldiglycylleucinester und der Karbäthoxyltriglycylglycinester, in welchem 4 Glycinmoleküle anhydridartig verkuppelt

Synthese von Polypeptiden.

[1]) LOEW, Die chem. Energie d. lebenden Zellen, München 1898 und HOFMEISTERS Beiträge 1.

[2]) Über den Bau des Eiweissmoleküls. Gesellsch. Deutsch. Naturforscher und Ärzte, Verhandl. 1902 und Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. 1, Abt. I, S. 759.

[3]) Vergl. PICKERING, King's College London, Physiol. Laborat. Collect. Papers 1897, wo auch die Arbeiten von GRIMAUX zitiert sind; ferner Journ. of Physiol. 18 und Proceed. Roy. Soc. 60, 1897; SCHÜTZENBERGER, Compt. rend. 106 u. 112; CURTIUS, Journ. f. prakt. Chem. 26; E. FISCHER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35 u. 36.

sind. Mehrere dieser synthetisch dargestellten Stoffe geben die Biuretreaktion und sie dürften den Anfang einer Eiweisssynthese bezeichnen können.

Eine den Anforderungen der Wissenschaft genügende Klassifikation der Proteinsubstanzen ist augenblicklich nicht möglich. Auf Grundlage der chemischen Konstitution lässt sich nämlich eine solche nicht durchführen, und die allgemeinen Eigenschaften der Proteinstoffe, die Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse derselben liefern einen gar zu unsicheren Einteilungsgrund. Auf der anderen Seite kann man aber, der Übersichtlichkeit halber, einer Klassifikation nicht gänzlich entbehren, und aus dem Grunde dürfte die folgende, zum Teil nach HOPPE-SEYLER und DRECHSEL ausgearbeitete schematische Übersicht der Hauptgruppen der Proteinstoffe vielleicht von einigem Nutzen sein. Klassifikation der Proteinsubstanzen.

I. Eigentliche Eiweissstoffe.

Albumine	*Serumalbumin, Laktalbumin* u. a.
Globuline	*Fibrinogen, Myosin, Serumglobuline* u. a.
Nukleoalbumine	*Kasein, Ovovitellin* u. a.
Albuminate	*Acidalbuminat, Alkalialbuminat.*
Albumosen (und **Peptone**).	
Koagulierte Eiweissstoffe	*Fibrin;* in der Hitze koaguliertes Eiweiss u. a.

(**Protamine** und **Histone**.)

II. Proteide.

Schematische Übersicht der Proteinstoffe.

Hämoglobine	
Glykoproteide	*Mucine* und *Mucinoide, Amyloid, Ichthulin* u. a.
Nukleoproteide	*Nukleohiston, Cytoglobin* u. a.

III. Albumoide oder Albuminoide.

Keratine.
Elastin.
Kollagen.
Retikulin.
(**Fibroin, Sericin, Kornein, Spongin, Conchiolin, Byssus u. a.**)

Zu dieser Übersicht ist indessen zu bemerken, dass man bei Untersuchungen von tierischen Flüssigkeiten und Geweben nicht selten Proteinstoffen begegnet, die schwer oder nicht in das obenstehende Schema einzupassen sind. Andererseits darf man nicht übersehen, dass auch Zwischenstufen zwischen den verschiedenen Gruppen von Eiweissstoffen vorkommen, wodurch eine scharfe Trennung dieser Gruppen voneinander sehr erschwert wird.

Eigentliche Eiweissstoffe.

Die Eiweissstoffe sind nie fehlende Bestandteile des tierischen und pflanzlichen Organismus. Insbesondere findet man sie im Tierkörper, wo sie die

Hauptmasse der festen Bestandteile der Muskeln und des Blutserums darstellen und wo sie übrigens so allgemein verbreitet sind, dass es überhaupt nur wenige tierische Se- und Exkrete, wie Tränen, Schweiss und vielleicht auch Harn gibt, in welchen sie gänzlich fehlen oder nur spurenweise vorkommen.

Elementäre Zusammensetzung.

Sämtliche Eiweissstoffe enthalten *Kohlenstoff*, *Wasserstoff*, *Stickstoff*, *Sauerstoff* und *Schwefel*[1]), einige enthalten ausserdem auch *Phosphor*. *Eisen* findet man gewöhnlich spurenweise in ihrer Asche wenigstens bei einer bestimmten Gruppe von Eiweissstoffen, nämlich den Nukleoalbuminen. Die Zusammensetzung der verschiedenen Eiweissstoffe ist zwar ein wenig abweichend, aber die Schwankungen bewegen sich doch innerhalb verhältnismässig enger Grenzen. Für die näher studierten, tierischen Eiweissstoffe hat man für die aschefrei gedachte Substanz folgende Grenzwerte gefunden:

C	50,6 —54,5	p. c.
H	6,5 — 7,3	„
N	15,0 —17,6	„
S	0,3 — 2,2	„
P	0,42— 0,85	„
O	21,50—23,50	„

Allgemeine Eigenschaften der Eiweissstoffe.

Die tierischen Eiweissstoffe sind geruch- und geschmacklos, in den meisten Fällen amorph. Die in den Eiern einiger Fische und Amphibien vorkommenden Kristalloide (Dotterplättchen) bestehen nicht aus reinem, sondern aus stark lecithinhaltigem Eiweiss, wie es scheint an Mineralstoffe gebunden. Aus mehreren Pflanzensamen ist dagegen kristallisierendes Eiweiss[2]) dargestellt worden und auch die Darstellung von kristallisiertem tierischem Eiweiss gelingt nunmehr leicht (vergl. Serum- und Eialbumin Kap. 6 und 13). In trockenem Zustande stellen die Eiweissstoffe ein weisses Pulver oder gelbliche, harte, in dünnen Schichten durchsichtige Lamellen dar. Einige Eiweissstoffe lösen sich in Wasser, andere dagegen nur in salzhaltigen oder schwach alkalischen, bezw. sauren Flüssigkeiten, während andere wiederum auch in solchen unlöslich sind. Alle Eiweissstoffe hinterlassen bei ihrer Verbrennung etwas Asche, und es ist deshalb auch fraglich, ob es überhaupt irgend einen in Wasser ohne Beihilfe von Mineralstoffen löslichen Eiweisskörper gebe. Jedenfalls ist es noch nicht ganz sicher gelungen, einen nativen Eiweisskörper ohne Änderung seiner Zusammensetzung oder Eigenschaften ganz frei von Mineralstoffen zu erhalten[3]).

Die Eiweissstoffe diffundieren im allgemeinen nicht oder nur sehr wenig durch eine tierische Membran und sind dementsprechend in den allermeisten Fällen von ausgeprägter kolloider Natur im Sinne GRAHAMS. Als Kolloide können sie, wie auch andere Proteinstoffe, in mehr oder weniger hohem Grade

---

1) Vergl. Fussnote 1, S. 21.

2) Vergl. MASCHKE, Journ. f. prakt. Chem. **74**; DRECHSEL ebenda (N. F.) **19**; GRÜBLER ebenda (N. F.) **23**; RITTHAUSEN ebenda (N. F.) **25**; SCHMIEDEBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; WEYL ebenda **1**.

3) Vergl. E. HARNACK, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **22**, **23**, **25** u. **31**; WERIGO, PFLÜGERS Arch. 48; BÜLOW, PFLÜGERS Arch. 58; SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls, Jena 1903.

die nach Zusatz von einem Elektrolyte sonst auftretende Fällung einer kolloidalen Metalllösung (Goldlösung) verhindern (vergl. Goldzahl nach ZSIGMONDY und SCHULZ)[1]). Die Eiweissstoffe sind optisch aktiv und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Kolloidale Eigenschaften.

Wenn auch einige Eiweissstoffe, wie z. B. das Kasein, einen überwiegend sauren, andere dagegen, wie die Histone, einen mehr ausgesprochen basischen Charakter haben, so können jedoch die Eiweisskörper als amphotere Elektrolyten betrachtet werden, d. h. sie können sowohl als schwache Säuren wie als schwache Basen funktionieren und sie liefern Salze, die stark hydrolytisch dissoziiert sind. Das Säurebindungsvermögen der verschiedenen Eiweissstoffe ist ein verschiedenes und das maximale Säurebindungsvermögen dürfte vielleicht auch als Unterscheidungsmerkmal verschiedener Eiweissstoffe dienen können (COHNHEIM, ERB u. a.). Eiweiss-Salze.

Die Säurebindungsfähigkeit der Eiweissstoffe ist teils nach physikalischen (SJÖQUIST, BUGARSZKY und LIEBERMANN) und teils nach chemischen Methoden (SPIRO und PEMSEL, ERB, COHNHEIM und KRIEGER, v. RHORER) studiert worden. Die von COHNHEIM und KRIEGER herrührende Methode besteht darin, dass man das Eiweiss aus saurer (HCl) Lösung mit einem Alkaloidreagens (phosphorwolframsaurem Kalk) fällt. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung: Salzsaures Eiweiss + phosphorwolframsaurer Kalk = phosphorwolframsaures Eiweiss + Chlorcalcium. Die im Filtrate zurückbleibende Säure wird bestimmt, und wenn diese Menge von der bekannten, ursprünglichen Menge Säure in der Eiweisslösung subtrahiert wird, erhält man als Differenz die an Eiweiss gebundene Säure. Wenn man statt des phosphorwolframsauren Salzes Natriumpikrat oder Kaliumquecksilberjodid benutzt, soll diese Methode nach v. RHORER[2]) die beste der bisher vorgeschlagenen Methoden sein. Bestimmung der Säurebindungsfähigkeit.

Aus ihren neutralen Lösungen können die Eiweissstoffe durch Neutralsalze (NaCl, Na_2SO_4, $MgSO_4 \cdot (NH_4)_2SO_4$ und viele andere) in hinreichender Konzentration ausgesalzen werden. Während sie bei anderen Arten von Ausfällung oft verändert, denaturiert werden, bleiben ihre Eigenschaften bei dem Aussalzen unverändert, und der Vorgang ist insoferne reversibel, als durch Verminderung der Salzkonzentration die Fällung wieder gelöst wird. Die einzelnen Eiweissstoffe verhalten sich hierbei, demselben Salze gegenüber, wesentlich verschieden, was für die Trennung der Eiweissstoffe von grosser Wichtigkeit ist[3]). Aber auch zu einem und demselben Eiweissstoffe verhalten sich die verschiedenen Neutralsalze in verschiedener Weise, indem nämlich einige fällend, andere dagegen trotz ausreichender Löslichkeit überhaupt nicht fällend wirken. Aussalzen der Eiweissstoffe.

Nach PAULI[4]) hat man dies in der Weise zu erklären, dass es hier um Ionenwirkungen sich handelt und dass die Fällungswirkung die algebraische Summierung antagonistischer Eigenschaften sei. Wenn man den Kationen eiweissfällende und den Anionen die Fällung hemmende Wirkungen zuschreibt, so muss, je nachdem in einem Salze die positiven Werte bei den Kationen oder die negativen bei Anionen überwiegend sind, die Fällungswirkung eintreten oder ausbleiben, bezw. befördert oder gehemmt werden. Salzwirkung der Ionen.

Diejenigen Eiweissstoffe, die der gewöhnlichen Ansicht nach in den tierischen Säften und Geweben vorgebildet sind und aus ihnen mit Erhaltung ihrer ursprünglichen Eigenschaften durch indifferente chemische Mittel isoliert werden

1) HOFMEISTERS Beitr. 3.

2) PFLÜGERS Arch. 90; Bezüglich der Literatur über diesen Gegenstand kann im übrigen auf: COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper S. 22 u. 27 hingewiesen werden.

3) Vergl. COHNHEIM l. c. S. 12; PINKUS, Journ. of Physiol. 27; PAULI, HOFMEISTERS Beitr. 3, S. 225.

4) l. c. HOFMEISTERS Beitr.

können, nennt man native Eiweisskörper. Aus den nativen Eiweisskörpern können durch Erhitzen, durch Einwirkung verschiedener chemischen Reagenzien, wie Säuren, Alkalien, Alkohol u. a., wie auch durch proteolytische Enzyme neue Eiweissmodifikationen mit anderen Eigenschaften entstehen. Diese neuen Eiweissstoffe nennt man zum Unterschied von den nativen denaturierte Eiweisskörper. Unter den in dem Schema S. 27 aufgenommenen Gruppen von Eiweissstoffen gehören die Albumine, Globuline und Nukleoalbumine zu den nativen und die Acid-, resp. die Alkalialbuminate, die Albumosen, die Peptone und die koagulierten Eiweissstoffe zu den denaturierten.

Native und denaturierte Eiweisskörper.

Beim Erhitzen der Lösung eines nativen Eiweissstoffes wird das Eiweiss bei einer für verschiedene Eiweissstoffe verschiedenen Temperatur denaturiert. Bei passender Reaktion und im übrigen günstigen äusseren Bedingungen, wie z. B. bei Gegenwart von Neutralsalzen, können die meisten Eiweisskörper dabei in fester Form als geronnenes oder „koaguliertes" Eiweiss sich ausscheiden. Die für verschiedene Eiweisskörper verschiedenen Temperaturen, bei welchen in neutraler, salzhaltiger Lösung die Gerinnung erfolgt, hat man in vielen Fällen als gutes Mittel zum Nachweis und zur Trennung verschiedener Eiweissstoffe benutzt. Über die Brauchbarkeit dieses Mittels sind indessen die Ansichten etwas geteilt[1]).

Verhalten einer Eiweisslösung beim Erhitzen.

Eine Denaturierung kann auch durch Einwirkung von Säuren, Alkalien oder Salzen der schweren Metalle, in gewissen Fällen sogar durch Wasser allein, ferner durch Einwirkung von Alkohol, Chloroform[2]) und Äther, durch starkes Schütteln u. a. zu stande kommen.

Von allgemeinen Eiweissreaktionen gibt es eine grosse Anzahl. Hier können nur die wichtigsten angeführt werden. Um die Übersicht derselben zu erleichtern, werden sie hier auf folgende zwei Gruppen verteilt.

A. Fällungsreaktionen der Eiweisskörper.

1. Die *Koagulationsprobe.* Eine alkalische Eiweisslösung gerinnt beim Sieden nicht, eine neutrale nur teilweise und unvollständig und die Reaktion muss deshalb etwas sauer sein. Man erhitzt die neutralisierte Flüssigkeit zum Sieden und setzt erst nach dem Aufkochen vorsichtig die passende Menge Säure zu. Es entsteht dabei ein flockiger Niederschlag und das von ihm getrennte Filtrat ist bei richtiger Arbeit wasserklar. Verwendet man zu der Probe verdünnte Essigsäure, so kann man zu der siedend heissen Lösung, je nach dem Eiweissgehalte, auf je 10—15 ccm Flüssigkeit 1, 2 bis 3 Tropfen, wenn vor

Koagulationsprobe.

1) Vergl. HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **5** u. **11**; CORIN u. BERARD, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. **15**; HAYCRAFT u. DUGGAN, Brit. med. Journ. 1890 und Proc. Roy. Soc. Edinb. 1889; CORIN et ANSIAUX, Bull. de l'Acad. roy. de Belg. **21**; L. FRÉDERICQ, Zentralbl. f. Physiol. **3**; HAYCRAFT ebenda **4**; HEWLETT, Journ. of Physiol. **13**; DUCLAUX, Annal. Institut Pasteur **7**. Über die Beziehungen der Neutralsalze zur Hitzegerinnung des Albumins vergl. man ferner J. STARKE, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897; PAULI, PFLÜGERS Arch. **78**.

2) Vergl. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; FR. KRÜGER, Zeitschr. f. Biologie **41**; LOEW u. ASO, Bull. Coll. Agric. Tokio **4**.

dem Zusatze jedes neuen Tropfens zum Sieden erhitzt wird, zusetzen. Verwendet man dagegen verdünnte Salpetersäure, so müssen auf die obengenannte Menge Flüssigkeit, ebenfalls erst nach vorausgegangenem Aufkochen, 15—20 Tropfen Salpetersäure zugesetzt werden. Setzt man nur wenige Tropfen Salpetersäure zu, so entsteht eine lösliche Verbindung von Säure und Eiweiss, welche erst von mehr Säure gefällt wird. Einer salzarmen Eiweisslösung soll man erst etwa 1 p. c. NaCl zusetzen, weil die Kochprobe sonst, besonders bei Anwendung von Essigsäure und Gegenwart von nur wenig Eiweiss, leicht missglückt. 2. *Verhalten zu Mineralsäuren bei Zimmertemperatur.* Das Eiweiss wird von den drei gewöhnlichen Mineralsäuren und von Metaphosphorsäure, nicht aber von Orthophosphorsäure gefällt. Wird Salpetersäure in einem Reagenzgläschen vorsichtig mit einer Eiweisslösung überschüttet, so tritt an die Berührungsstelle eine weisse, undurchsichtige Scheibe von gefälltem Eiweiss auf (HELLERs Eiweissprobe). 3. *Fällbarkeit durch Metallsalze*, wie Kupfersulfat, neutrales und basisches Bleiacetat (in nicht zu grosser Menge), Quecksilberchlorid u. a. Hierauf gründet sich die Anwendung des Eiweisses als Gegengift bei Vergiftungen mit Metallsalzen. 4. *Fällbarkeit durch Ferro- oder Ferricyankalium in essigsaurer Flüssigkeit*, wobei jedoch die relativen Mengen des Reagenzes, des Eiweisses und der Säure nicht unwesentlich auf die Empfindlichkeit einwirken. 5. *Fällbarkeit durch Neutralsalze*, wie Na_2SO_4 oder NaCl, bis zur Sättigung in die mit Essigsäure oder etwas Salzsäure *angesäuerte* Flüssigkeit eingetragen. 6. *Fällbarkeit durch Alkohol.* Die Lösung darf nicht alkalisch reagieren, sondern muss neutral oder sehr schwach sauer sein. Sie muss ausserdem eine genügende Menge Neutralsalz enthalten. 7. *Fällbarkeit durch Gerbsäure* in essigsaurer Flüssigkeit. Bei Abwesenheit von Neutralsalz oder bei Gegenwart von freier Mineralsäure kann die Fällung ausbleiben. Nach Zusatz von einer genügenden Menge Natriumacetat kommt in beiden Fällen der Niederschlag zum Vorschein. 8. *Fällbarkeit durch Phosphorwolfram- oder Phosphormolybdänsäure* bei Gegenwart von freier Mineralsäure. *Kaliumquecksilberjodid* und *Kaliumwismutjodid* fällen ebenfalls eine mit Salzsäure angesäuerte Eiweisslösung. 9. *Fällbarkeit durch Pikrinsäure* nach Ansäuern mit einer organischen Säure. 10. *Fällbarkeit durch Trichloressigsäure* in einer Konzentration von 2—5 p. c. und 11. durch *Salicylsulfonsäure.* Das Eiweiss wird übrigens von Nukleinsäure, Taurocholsäure und Chondroitinschwefelsäure bei saurer Reaktion gefällt.

Fällungsreaktionen der Eiweisskörper.

B. Färbungsreaktionen der Eiweisskörper.

1. *Die MILLONsche Reaktion*[1]). Eine Lösung von Quecksilber in Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, gibt in Eiweisslösungen einen

[1]) Das Reagens erhält man auf folgende Weise: Man löst 1 Teil Quecksilber in 2 Teilen Salpetersäure von 1,42 spez. Gewicht zunächst in der Kälte, dann unter Erwärmen. Nach vollständiger Lösung des Quecksilbers fügt man zu 1 Vol. der Lösung 2 Vol. Wasser, lässt einige Stunden stehen und giesst die Flüssigkeit vom Bodensatze ab.

Niederschlag, welcher bei Zimmertemperatur langsamer, beim Kochen dagegen rasch rot gefärbt wird und auch der Flüssigkeit eine stärkere oder schwächere rote Farbe geben kann. Auch feste Eiweisskörper werden von dem Reagenze in derselben Weise gefärbt. Diese Reaktion, welche durch die Gegenwart einer aromatischen Gruppe im Eiweiss bedingt ist, geben auch das Tyrosin und andere monohydroxylierte Benzolderivate. Nach O. NASSE[1]) verwendet man am besten eine wässerige Lösung von Merkuriacetat, welcher man beim Ausführen der Probe einige Tropfen einer 1 prozentigen Lösung von Kalium- oder Natriumnitrit und nötigenfalls ein wenig Essigsäure zusetzt. 2. *Xanthoproteinsäurereaktion.* Mit starker Salpetersäure geben die Eiweisskörper in der Siedehitze gelbe Flöckchen oder eine gelbe Lösung. Nach Übersättigen mit Ammoniak oder Alkalien wird die Farbe orangegelb. 3. *Die Reaktion von* ADAMKIEWICZ. Setzt man einem Gemenge von 1 Vol. konzentrierter Schwefelsäure und 2 Vol. Eisessig ein wenig Eiweiss zu, so wird die Flüssigkeit, langsamer bei Zimmertemperatur und rascher beim Erwärmen, schön rotviolett.

Färbungsreaktionen der Eiweisskörper.

Diese Reaktion kommt übrigens nach HOPKINS und COLE[2]) nur bei Anwendung von glyoxylsäurehaltigem Eisessig zum Vorschein. Nach den genannten Forschern ist es besser, Glyoxylsäure zu verwenden. Einer verdünnten wässerigen Lösung der Säure setzt man die Proteinsubstanz in Lösung oder in Substanz zu und lässt dann an der Seite des Reagenzglases die Schwefelsäure herunter fliessen. Die Farbe tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Leim gibt die Reaktion nicht. 4. Die *Biuretprobe.* Setzt man einer Eiweisslösung erst Kali- oder Natronlauge und dann tropfenweise eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu, so nimmt sie mit steigenden Kupfersalzmengen eine erst rötliche, dann rotviolette und zuletzt violettblaue Farbe an. 5. Von *konzentrierter Salzsäure* kann das Eiweiss beim Erhitzen mit violetter oder, wenn das Eiweiss erst mit warmem Alkohol ausgekocht und mit Äther gewaschen worden (LIEBERMANN[3]), mit einer schön blauen Farbe gelöst werden. 6. Mit *konzentrierter Schwefelsäure und Zucker* (in geringer Menge) können die Eiweissstoffe eine schöne rote Farbe geben[4]).

Färbungsreaktionen.

Mehrere dieser Farbenreaktionen sind, wie SALKOWSKI[5]) gezeigt hat, an die aromatischen oder heterocyklischen Spaltungsprodukte des Eiweisses gebunden. Die MILLONsche Reaktion geben nur die Substanzen der Phenolgruppe; die Xanthoproteinreaktion die der Phenolgruppe und das Skatol, bezw. die Skatolkarbonsäure. Die LIEBERMANNsche Reaktion gibt keines der aromatischen Spaltungsprodukte. Die Reaktion von ADAMKIEWICZ geben nur die Stoffe der Indolgruppe, insbesondere die Skatolkarbonsäure. Die LIEBERMANNsche wie auch die Reaktion mit Schwefelsäure und Zucker scheinen Furfurolreaktionen zu sein. Die Biuretreaktion wird nicht nur mit Proteinsubstanzen, sondern auch mit vielen anderen Stoffen erhalten. Nach H. SCHIFF[6]) kommt sie solchen Stoffen zu, welche die Amidogruppen

1) Vergl. O. NASSE, Sitzungsber. d. Naturforsch.-Gesellsch. zu Halle 1879 und PFLÜGERs Arch. 83; vergl. ferner: VAUBEL u. BLUM, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**.

2) Proceed Roy. Soc. 68.

3) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1887.

4) Über die Fällungs- und Färbungsreaktionen der Eiweissstoffe mit Anilinfarbstoffen liegen ausführliche Untersuchungen von M. HEIDENHAIN, PFLÜGERs Arch. **90** u. **96** vor.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

6) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29** u. **30**.

$CONH_2$, $CSNH_2$, $C(NH)NH_2$ oder auch CH_2NH_2 zu einer Anzahl von zwei, entweder direkt durch ihre Kohlenstoffatome oder durch Vermittelung eines dritten Kohlenstoff- oder Stickstoffatomes aneinander gebunden, enthalten. Beispiele solcher Stoffe sind mehrere Diamide oder Aminoamide wie Oxamid, Biuret, Glycinamid, α- und β-Aminobutyramid, Asparaginsäureamid u. a. Die Biuretreaktion ist also an und für sich kein Beweis für die Eiweissnatur einer Substanz — abgesehen davon, dass z. B. das Urobilin eine recht ähnliche Farbenreaktion gibt — und umgekehrt kann eine Proteinsubstanz ihre Proteinnatur beibehalten, trotzdem sie, infolge einer Einwirkung von salpetriger Säure oder einer Ammoniakabspaltung durch Alkaliwirkung, die Biuretreaktion nicht mehr gibt. Farbenreaktionen

Einem und demselben Eiweissreagenze gegenüber können verschiedene Eiweisskörper eine etwas verschiedene Empfindlichkeit zeigen, und es ist aus diesem Grunde nicht möglich, für jede einzelne Reaktion eine für alle Eiweisskörper zutreffende Empfindlichkeitsgrenze anzugeben. Unter den Fällungsreaktionen nimmt (wenn man von den Peptonen und einigen Albumosen absieht) die HELLERsche Probe ihrer Empfindlichkeit (wenn sie auch nicht die empfindlichste Reaktion ist) und leichten Ausführung wegen einen hervorragenden Platz ein. Unter den Fällungsreaktionen dürften sonst die Fällung mit basischem Bleiacetat (bei sehr vorsichtiger und korrekter Arbeit) wie auch die Reaktionen 6, 7, 8, 9 und 11 die empfindlichsten sein. Die Farbenreaktionen 1—4 zeigen eine mit der Reihenfolge, in welcher sie angeführt worden, abnehmende Empfindlichkeit. Empfindlichkeit der Eiweissreaktionen.

Keine Eiweissreaktion ist an und für sich charakteristisch, und bei der Untersuchung auf Eiweiss darf man deshalb auch nicht mit einer einzigen Reaktion sich begnügen. Es müssen vielmehr stets mehrere Fällungs- und Färbungsreaktionen in Anwendung kommen.

Zur quantitativen Bestimmung der gerinnbaren Eiweissstoffe kann man mit Vorteil der Kochprobe mit Essigsäure sich bedienen, welche Probe bei sorgfältiger Arbeit sehr genaue Resultate liefert. Man setzt der eiweisshaltigen Flüssigkeit 1—2 p. c. Kochsalz zu oder man verdünnt sie bei reichlicherem Eiweissgehalte mit einer passenden Menge Kochsalzlösung von obigem Prozentgehalte und neutralisiert dann genau mit Essigsäure. In kleinen abgemessenen Portionen der neutralisierten Flüssigkeit bestimmt man dann die Menge Essigsäure, die der vorher im Wasserbade erhitzten Portion zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der HELLERschen Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf erhitzt man eine abgewogene oder abgemessene, grössere Flüssigkeitsmenge im Wasserbade, setzt dann allmählich unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Man filtriert nun, wäscht mit Wasser aus, extrahiert dann mit Alkohol und endlich mit Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von Neuem. Bei richtiger Arbeit darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLERschen Probe geben. Diese Methode eignet sich für die allermeisten Fälle und besonders für solche, in welchen man das Filtrat behufs der quantitativen Bestimmung anderer Stoffe weiter verarbeiten will. Quantitative Eiweissbestimmung mittelst der Kochprobe.

Zur quantitativen Bestimmung kann auch die Ausfällung des Eiweisses mit Alkohol benutzt werden. Die Flüssigkeit wird erst genau neutralisiert, nötigenfalls mit etwas NaCl versetzt und darauf so viel Alkohol zugefügt, dass der Gehalt an wasserfreiem Alkohol 70—80 Vol. p. c. beträgt. Der Niederschlag wird nach 24 Stunden auf dem Filtrum gesammelt, mit Alkohol und Äther extrahiert, getrocknet, gewogen, eingeäschert und wieder gewogen. Diese Methode ist nur brauchbar, wenn die Flüssigkeit ausser Eiweiss keine in Alkohol unlöslichen Substanzen, wie z. B. Glykogen, enthält. Quantitative Eiweissbestimmung mit Alkohol.

Bei Anwendung sowohl dieser Methode wie der vorigen können sehr kleine Eiweissmengen in dem Filtrate zurückbleiben. Diese Spuren können in der Weise bestimmt werden, dass man die Filtrate genügend konzentriert, etwa ausgeschiedenes Fett durch vorsichtiges Schütteln mit Äther entfernt und darauf mit Gerbsäurelösung fällt. Von dem mit kaltem Wasser gewaschenen und dann getrockneten Gerbsäureniederschlage können rund 63 p. c. als Eiweiss bezeichnet werden.

In vielen Fällen kommt man zu guten Resultaten, wenn man sämtliches Eiweiss mit Gerbsäure ausfällt und den gewaschenen Niederschlag zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl verwendet. Durch Multiplikation des gefundenen Stickstoffes mit 6,25 erhält man die Menge des Eiweisses.

Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit.

Zur Abscheidung des Eiweisses aus einer Flüssigkeit kann man in den meisten Fällen die Kochprobe mit Essigsäure verwenden. Kleine, in Lösung zurückbleibende Reste von Eiweiss können durch Sieden mit eben gefälltem Bleikarbonat oder mit Ferriacetat nach einem von F. Hofmeister näher angegebenen Verfahren[1]) entfernt werden. Muss man das Kochen einer Flüssigkeit vermeiden, so kann man das Eiweiss durch sehr vorsichtigen Zusatz von Bleiacetat oder durch Zusatz von Alkohol ausfällen. Enthält die Flüssigkeit Stoffe, welche, wie das Glykogen, von Alkohol gefällt werden, so entfernt man das Eiweiss durch abwechselnden Zusatz von Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure (vergl. Kap. 8, die Glykogenbestimmung) oder auch mit Trichloressigsäure nach Obermayer und Fränkel[2]).

Sowohl bei der Abscheidung des Eiweisses wie bei der quantitativen Bestimmung desselben durch die Kochprobe hat man darauf zu achten, dass nach Spiro[3]) mehrere stickstoffhaltige Substanzen, wie Piperidin, Pyridin, Harnstoff u. a. die Koagulation des Eiweisses stören können.

Übersicht der wichtigsten Eigenschaften der verschiedenen Hauptgruppen von Eiweissstoffen.

Da man noch nicht die Charakterisierung der verschiedenen Eiweissgruppen auf einer verschiedenen Konstitution basieren kann, legt man im allgemeinen einer solchen Charakterisierung die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse derselben zu grunde. Da aber in diesen Hinsichten keine scharfen Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen bestehen, können auch keine scharfen Grenzen zwischen ihnen gezogen werden.

Albumine. Diese Eiweissstoffe sind in Wasser löslich und werden durch Zusatz von ein wenig Säure oder Alkali nicht gefällt. Von grösseren Mengen Mineralsäure wie auch von Metallsalzen werden sie dagegen niedergeschlagen. Die Lösung in Wasser gerinnt beim Sieden bei Gegenwart von Neutralsalzen, während eine möglichst salzarme Lösung dagegen beim Sieden nicht gerinnt.

Eigenschaften der Albumine.

Trägt man in die neutrale Lösung in Wasser NaCl oder $MgSO_4$ bis zur Sättigung bei Zimmertemperatur oder bei + 30° C. hinein, so entsteht kein Niederschlag; setzt man dagegen der mit Salz gesättigten Lösung Essigsäure zu, so scheidet sich das Eiweiss aus. Von Ammoniumsulfat in Substanz, bis zur Sätti-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**.
2) Obermayer, Wien. med. Jahrbücher 1888; Fränkel, Pflügers Arch. **52** u. **55**.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

gung eingetragen, wird eine Albuminlösung bei Zimmertemperatur vollständig gefällt. Die Albumine sind unter den bisher untersuchten nativen Eiweisskörpern die schwefelreichsten (1,6—2,2 p. c. Schwefel).

Globuline. Diese Eiweisskörper sind in der Regel unlöslich in Wasser, lösen sich aber in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Lösungen scheiden bei genügender Verdünnung mit Wasser das Globulin wieder unverändert aus; beim Erhitzen gerinnen sie. Die Globuline lösen sich in Wasser bei Zusatz von sehr wenig Säure oder Alkali und bei Neutralisation des Lösungsmittels scheiden sie sich wieder aus. Die Lösung in Minimum von Alkali wird meistens von Kohlensäure gefällt; von überschüssiger Kohlensäure kann aber der Niederschlag in der Regel wieder gelöst werden. Die neutralen, salzhaltigen Lösungen werden beim Sättigen mit NaCl oder $MgSO_4$ in Substanz bei Zimmertemperatur je nach der Art des Globulins teilweise oder vollständig gefällt. Von Ammoniumsulfat, bis zur halben Sättigung eingetragen, werden sie regelmässig gefällt. Die Globuline enthalten eine mittlere Menge Schwefel, meistens nicht unter 1 p. c. Eigenschaften der Globuline.

Eine scharfe Grenze zwischen Globulinen und Albuminen lässt sich nicht ziehen, was namentlich aus dem Verhalten der Serumglobuline hervorgeht. Ebenso schwer ist es aber, eine Grenze zwischen Globulinen und Albuminaten zu ziehen. Mehrere Globuline gehen übrigens äusserst leicht durch Einwirkung von sehr wenig Säure, wie auch beim Stehen unter Wasser in ausgefälltem Zustande, in Albuminate über und werden dabei unlöslich in Neutralsalzlösung. OSBORNE[1]), welcher diese Verhältnisse am eingehendsten an dem Edestin (aus Hanfsamen) studiert hat, betrachtet das in Salzlösung unlöslich gewordene Globulin „Globan" als eine Zwischenstufe bei der Albuminatbildung, welche durch die hydrolysierende Wirkung der H-Ionen des Wassers, bezw. der Säure entsteht. Nach der Ansicht von J. STARKE[2]) sollen die Globuline nicht an sich in verdünnter Salzlösung löslich sein, sondern Alkalieiweissverbindungen darstellen, deren Löslichkeit in Salzen dadurch bedingt ist, dass die Salze die Anzahl der freien HO-Ionen vermehren. Diese Ansicht ist indessen für mehrere Globuline nicht zutreffend und scheint überhaupt nicht begründet zu sein. Veränderlichkeit der Globuline.

Nukleoalbumine nennt man eine Gruppe von phosphorhaltigen Eiweissstoffen, die im Tier- und Pflanzenreiche verbreitet vorkommen. Sie verhalten sich wie schwache Säuren, sind fast unlöslich in Wasser, lösen sich aber leicht mit Hilfe von sehr wenig Alkali. Bezüglich ihrer Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse stehen einige den Globulinen, andere den Alkalialbuminaten nahe; von beiden unterscheiden sie sich aber vor allem dadurch, dass die Nukleoalbumine Phosphor im Eiweissmoleküle enthalten. Durch ihren Gehalt an Phosphor stehen sie wiederum den Nukleoproteiden näher, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, dass sie bei ihrer Spaltung keine Purinbasen liefern. Bisher hat man auch aus den Nukleoalbuminen keine, den Nukleinsäuren entsprechenden eiweissfreien Pseudonukleinsäuren, sondern nur phosphorreiche Säuren erhalten, die immer Eiweissreaktionen gaben (LEVENE und ALSBERG; SALKOWSKI)[3]). Aus dem Grunde können die Nukleoalbumine nicht den Proteiden zugezählt werden. Bei der Pepsinverdauung hat man aus den meisten Nukleo- Nukleoalbumine.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

2) Zeitschr. f. Biologie **40** u. **42**. Bezüglich abweichender Ansichten vergl. man: WOLFF u. SMITS ebenda **41**; OSBORNE l. c.; HAMMARSTEN, Ergebnisse d. Physiologie **1**, Abt. 1.

3) LEVENE u. ALSBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; SALKOWSKI ebenda **32**; LEVENE ebenda **32**.

albuminen einen phosphorreicheren Eiweissstoff abspalten können, den man Para- oder Pseudonuklein genannt hat. Die Annahme, dass das Pseudonuklein eine Verbindung von Eiweiss mit Metaphosphorsäure sei (LIEBERMANN), hat durch die Untersuchungen von GIERTZ[1]) als unrichtig sich erwiesen. Die Nukleoalbumine scheinen regelmässig etwas Eisen zu enthalten.

Abspaltung von Pseudonuklein.

Die Abscheidung von Pseudonuklein bei der Pepsinverdauung kann nicht als etwas für die Nukleoalbumingruppe ganz Charakteristisches betrachtet werden. Ob und in welchem Umfange eine solche Abspaltung stattfindet, hängt nämlich von der Intensität der Pepsinverdauung, von dem Säuregrade und der Relation zwischen Nukleoalbumin und Verdauungsflüssigkeit ab. Die Ausscheidung eines Pseudonukleins kann also, wie SALKOWSKI gezeigt hat, selbst bei der Verdauung des gewöhnlichen Kaseins ausbleiben, und aus dem Frauenmilchkasein haben einige überhaupt kein Pseudonuklein erhalten (WRÓBLEWSKY). Auch bei der Verdauung von pflanzlichem Nukleoalbumin hängt es, wie WIMAN[2]) gezeigt hat, von der Versuchsanordnung ab, ob man viel oder kein Pseudonuklein erhält. Das Wesentlichste dieser Gruppe von Eiweissstoffen ist also der Gehalt an Phosphor und die Abwesenheit von Xanthinstoffen unter den Spaltungsprodukten derselben.

Die Nukleoalbumine werden vielfach teils mit Nukleoproteiden und teils mit phosphorhaltigen Glykoproteiden verwechselt. Von jenen unterscheiden sie sich dadurch, dass sie beim Sieden mit Säuren keine Xanthinkörper liefern, von diesen dagegen dadurch, dass sie bei derselben Behandlung keine reduzierende Substanz geben.

Lecithalbumine.

Lecithalbumine. Bei der Darstellung gewisser Proteinsubstanzen erhält man oft stark lecithinhaltige Produkte, aus denen das Lecithin äusserst schwierig oder nur unvollständig mit Alkohol-Äther zu entfernen ist. Eine solche, stark lecithinhaltige Proteinsubstanz ist das Ovovitellin, welches HOPPE-SEYLER als eine Verbindung zwischen Eiweiss und Lecithin aufgefasst hat. Andere lecithinhaltige Eiweisskörper hat LIEBERMANN[3]) als unlösliche Rückstände bei der Pepsinverdauung von Magenschleimhaut, Leber, Nieren, Lungen und Milz erhalten. Er betrachtet sie als Verbindungen von Eiweiss und Lecithin und nennt sie *Lecithalbumine*. Weitere Untersuchungen über diese Stoffe sind wünschenswert.

Entstehungsweise des Alkalialbuminates.

Alkali- und Acidalbuminate. Die nativen Eiweissstoffe werden bei hinreichend starker Einwirkung von Säuren oder Alkalien denaturiert. Durch Einwirkung von Alkalien können sämtliche native Eiweisskörper unter Austritt von Stickstoff, bei stärkerer Alkalieinwirkung auch unter Austritt von Schwefel, unter gleichzeitiger Steigerung der spezifischen Drehung in eine neue Modifikation, welche man Alkalialbuminat genannt hat, übergeführt werden. Lässt man Ätzkali in Substanz oder starke Lauge auf eine konzentrierte Eiweisslösung, wie Blutserum oder Eiweiss, einwirken, so kann man das Alkalialbuminat als eine feste, in Wasser beim Erwärmen sich lösende Gallerte, „LIEBERKÜHNS festes Alkalialbuminat“, erhalten. Durch Einwirkung von verdünnter Alkalilauge auf mehr verdünnte Eiweisslösungen entstehen — langsamer bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen — Lösungen von Alkalialbuminat. Je nach der Natur des ursprünglichen Eiweisses und der Intensität der Alkalieinwirkung können diese Lösungen zwar ein etwas wechselndes Verhalten zeigen, aber es sind ihnen jedoch immer einige Reaktionen gemeinsam.

---

1) LIEBERMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21**; GIERTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

2) SALKOWSKI, PFLÜGERS Arch. **63**; WRÓBLEWSKI, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins. Inaug.-Diss. Bern 1894; WIMAN, Upsala Läkaref. Förh. N. F. **2**.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. 1868; auch Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 479; LIEBERMANN, PFLÜGERS Arch. **50** u. **54**.

Löst man Eiweiss in überschüssiger, konzentrierter Salzsäure oder digeriert man eine mit einer Säure, am einfachsten mit 1—2 p. m. Salzsäure, versetzte Eiweisslösung in der Wärme oder digeriert man endlich Eiweiss mit Pepsinchlorwasserstoffsäure kürzere Zeit, so erhält man ebenfalls neue Eiweissmodifikationen, welche zwar unter sich ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, aber auch gewisse Reaktionen gemeinsam haben. Diese Modifikationen, welche ebenfalls bei genügender Konzentration als eine feste Gallerte gewonnen werden können, nennt man Acidalbuminate oder Acidalbumine, bisweilen auch Syntonine, wenn man auch als Syntonin vorzugsweise dasjenige Acidalbuminat bezeichnet, welches aus den Muskeln bei ihrer Extraktion mit Salzsäure von 1 p. m. erhalten wird. Entstehungsweise des Acidalbuminates

Den Alkali- und Aeidalbuminaten sind folgende Reaktionen gemeinsam. Sie sind fast unlöslieh in Wasser und verdünnter Kochsalzlösung (vergl. das oben S. 35 Gesagte), lösen sieh aber leieht in Wasser naeh Zusatz von einer sehr kleinen Menge Säure oder Alkali. Eine solche, möglichst nahe neutrale Lösung gerinnt beim Sieden nicht. Bei Zimmertemperatur wird sie dureh Neutralisation des Lösungsmittels mit Alkali, bezw. Säure gefällt. Die Lösung eines Alkali- oder Aeidalbuminates in Säure wird leieht, eine Lösung in Alkali dagegen, je naeh dem Alkaligehalte, sehwer oder nieht dureh Sättigen mit NaCl gefällt. Mineralsäuren im Überschuss fällen die Lösungen sowohl der Aeid- wie der Alkalialbuminate. Die, soweit möglieh, neutralen Lösungen dieser Stoffe werden auch von vielen Metallsalzen gefällt. Eigenschaften der Albuminate.

Trotz dieser Übereinstimmung in Reaktionen sind jedoeh die Aeid- und Alkalialbuminate wesentlich versehieden und durch Auflösung von einem Alkalialbuminat in etwas Säure erhält man keine Aeidalbuminatlösung, ebensowenig wie ein in Wasser mit wenig Alkali gelöstes Aeidalbuminat eine Alkalialbuminatlösung darstellt. Im ersteren Falle erhält man die in Wasser lösliehe Verbindung des Alkalialbuminates mit der Säure und im letzteren die lösliehe Verbindung des Acidalbuminates mit dem zugesetzten Alkali. Der ehemisehe Vorgang bei der Denaturierung des Eiweisses mit einer Säure ist nämlieh ein anderer als bei der Denaturierung mit einem Alkali, und dementsprechend sind aueh die Denaturierungsprodukte versehiedener Art. Die Alkalialbuminate sind verhältnismässig starke Säuren. Sie können in Wasser dureh Zusatz von $CaCO_3$, unter Austreibung von CO_2, gelöst werden, was mit den typischen Aeidalbuminaten nieht gelingt, und sie zeigen, den Aeidalbuminaten gegenüber, aueh andere Abweiehungen, welehe mit ihrer stark ausgeprägten Säurenatur im Zusammenhange stehen. Verdünnte Lösungen von Alkalien wirken auch auf das Eiweiss mehr eingreifend als Säuren von entspreehender Konzentration ein. Im ersteren Falle spaltet sieh ein Teil des Stiekstoffes und oft aueh des Sehwefels ab, und es kann wegen dieses Verhaltens zwar ein Aeidalbuminat durch Alkalieinwirkung in ein Alkalialbuminat aber nieht umgekehrt ein solches dureh Säure in das entspreehende Acidalbuminat desselben Eiweissstoffes übergeführt Unterschiede zwischen Akali- und Acidalbuminat.

werden (K. MÖRNER[1]). Aus diesem Grunde führt es auch zu Missverständnissen oder einer irrigen Auffassung, wenn man, wie dies bisweilen geschieht, sowohl das durch Alkali wie das durch Säure denaturierte Eiweiss Protein nennt und die Verbindung dieses Proteins mit Alkali als Alkalialbuminat und die Verbindung mit Säure dagegen als Acidalbuminat bezeichnet.

Das Prinzip der Darstellung der Albuminate ist schon oben angegeben worden. Aus einer mit Alkali, bezw. mit Säure behandelten Eiweisslösung kann das entsprechende Albuminat durch Neutralisation mit Säure, bezw. Alkali ausgefällt werden. Den ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser mit Hilfe von ein wenig Alkali, resp. Säure und fällt wiederum durch Neutralisation des Lösungsmittels. Den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag behandelt man, wenn es um die Darstellung eines reinen Präparates in fester Form sich handelt, mit Alkohol-Äther.

Albuminatähnliche Stoffe.

Bei der Darstellung von sowohl Acid- wie Alkalialbuminaten können Albumosen oder denselben nahestehende Albuminate gebildet werden. Ein solcher Stoff ist die *„Alkalialbumose“* von MAAS[2]). Zu den Alkalialbuminaten gehören auch die von PAAL[3]) aus Eiereiweiss dargestellten zwei Säuren, *Lysalbinsäure* und *Protalbinsäure*. Die *Desamidoalbuminsäure* von SCHMIEDEBERG[4]) ist ebenfalls ein Alkalialbuminat, welches durch so schwache Alkaliwirkung entstand, dass zwar ein Teil des Stickstoffes austrat, der Gehalt an Schwefel aber unverändert blieb.

Dem Alkalialbuminate ähnelt sehr in bezug auf Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse eine von BLUM durch Einwirkung von Formol auf Eiweiss erhaltene, mit dem Albuminate jedoch nicht identische Eiweissverbindung, die er *Protogen* genannt hat[5]).

Albumosen und Peptone.

Albumosen und **Peptone.** Als Peptone bezeichnete man früher die Endprodukte der Zersetzung der Eiweissstoffe durch proteolytische Enzyme, insofern als diese Endprodukte noch wahre Eiweisskörper sind, während man als Albumosen, Proteosen oder Propeptone die bei der Peptonisierung des Eiweisses entstehenden Zwischenprodukte, insofern als sie nicht albuminatähnliche Substanzen sind, bezeichnete. Albumosen und Peptone können auch bei der hydrolytischen Zersetzung des Eiweisses mit Säuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis desselben entstehen. Sie können auch in sehr kleinen Mengen als Laborationsprodukte bei der Untersuchung von tierischen Flüssigkeiten und Geweben auftreten, und die Frage, inwieweit sie in diesen unter physiologischen Verhältnissen vorgebildet sind, ist deshalb schwer zu entscheiden.

Zwischen demjenigen Pepton, welches das letzte Spaltungsprodukt repräsentiert, und derjenigen Albumose, welche dem ursprünglichen Eiweiss am nächsten steht, gibt es unzweifelhaft eine Reihe von Zwischenstufen. Unter solchen Umständen muss es gewiss eine missliche Aufgabe sein, eine scharfe Grenze zwischen der Pepton- und der Albumosegruppe zu ziehen, und ebenso schwierig dürfte

---

1) PFLÜGERS Arch. **17**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

4) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **39**.

5) BLUM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**. Ältere Untersuchungen rühren von LOEW her, vergl. MALYS Jahresber. 1888. Über die Einwirkung des Formaldehydes vergl. man ferner BENEDICENTI, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1897; S. SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30** BLISS u. NOVY, Journ. of exper. Med. **4**.

es auch heutzutage sein, die Begriffe Peptone und Albumosen in exakter und befriedigender Weise zu definieren.

Als *Albumosen* bezeichnete man früher Eiweissstoffe, deren Lösungen beim Sieden bei neutraler oder schwach saurer Reaktion nicht gerinnen, und welche, zum Unterschied von den Peptonen, hauptsächlich durch folgende Eigenschaften charakterisiert sind. Die wässerige Lösung wird bei Zimmertemperatur von Salpetersäure wie auch von Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt und die Niederschläge zeigen das Eigentümliche, dass sie beim Erwärmen verschwinden und beim Abkühlen wieder auftreten. Sättigt man eine Lösung von Albumosen mit NaCl in Substanz, so scheiden sich die Albumosen bei neutraler Reaktion teilweise, bei Zusatz von mit Salz gesättigter Säure mehr vollständig aus. Der Niederschlag, welcher beim Erwärmen sich auflösen kann, ist eine Verbindung von Albumose mit der Säure. **Albumosen in älterem Sinne.**

Als *Peptone* bezeichnete man dagegen früher in Wasser leicht lösliche, in der Hitze ebenfalls nicht gerinnbare Eiweisskörper, deren Lösungen weder von Salpetersäure, noch von Essigsäure und Ferrocyankalium, noch von Neutralsalz und Säure gefällt wurden. **Peptone in älterem Sinne.**

Als Reaktionen und Eigenschaften, welche den Albumosen und Peptonen gemeinsam sind, bezeichnete man früher folgende: Sie geben sämtliche Farbenreaktionen des Eiweisses, die Biuretprobe aber mit einer schöneren roten Farbe als gewöhnliches Eiweiss. Sie werden von ammoniakalischem Bleiessig, von Quecksilberchlorid, Gerbsäure, Phosphorwolfram- resp. Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid und Salzsäure und endlich auch von Pikrinsäure gefällt. Von Alkohol werden sie gefällt aber nicht koaguliert, d. h. der Niederschlag ist selbst nach langdauernder Alkoholeinwirkung in Wasser löslich. Die Albumosen und Peptone sind ferner etwas mehr diffusionsfähig als die nativen Eiweisskörper und die Diffusionsfähigkeit ist grösser in dem Masse, als die fragliche Substanz dem letzten Endprodukte, dem gegenwärtig sogenannten echten Pepton, näher steht. **Gemeinsame Reaktionen der Albumosen und Peptone.**

Diese ältere Anschauung hat indessen allmählich eine wesentliche Umgestaltung erfahren. Nachdem HEYNSIUS[1]) beobachtet hatte, dass das Ammoniumsulfat ein allgemeines Fällungsmittel für Eiweiss, auch Pepton in älterem Sinne, ist, haben nämlich KÜHNE und seine Schüler[2]) in diesem Salz ein Mittel zur Trennung von Albumosen und Peptonen sehen wollen. Diejenigen Verdauungsprodukte, welche durch Sättigen ihrer Lösung mit Ammoniumsulfat sich ausscheiden oder überhaupt sich aussalzen lassen, werden nach dem Vorgange KÜHNES nunmehr allgemein als Albumosen, diejenigen dagegen, welche dabei in Lösung bleiben, als Peptone oder echte Peptone bezeichnet. Solche echte Peptone entstehen nach KÜHNE rasch und in verhältnismässig grosser Menge **Albumosen und Peptone in modernem Sinne.**

1) PFLÜGERS Arch. **34**.

2) Vergl. KÜHNE, Verhandl. d. naturhistor. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **3**; J. WENZ, Zeitschr. f. Biologie. **22**; KÜHNE u. CHITTENDEN ebenda **22**; R. NEUMEISTER ebenda **23**; KÜHNE ebenda **29**.

bei der Pankreasverdauung, bei der Pepsinverdauung dagegen nur in geringer Menge oder erst bei mehr anhaltender Digestion.

Nach SCHÜTZENBERGER und KÜHNE[1]) soll das Eiweiss, wenn es mit verdünnten Mineralsäuren oder mit proteolytischen Enzymen zersetzt wird, zwei Hauptgruppen von neuen Eiweissstoffen liefern, von denen die eine — die Antigruppe — eine grössere Resistenz gegen weitere Einwirkung von Säuren und Enzymen als die andere — die Hemigruppe — zeigt. Diese zwei Gruppen sollen nach KÜHNE noch vereint, wenn auch in verschiedenen relativen Mengen, in den verschiedenen Albumosen vorhanden sein, und jede Albumose soll also sowohl die Anti- wie die Hemigruppe enthalten. Dasselbe gilt nach ihm auch von dem bei der Pepsinverdauung entstandenen Pepton, welches er aus dem Grunde Amphopepton nennt. Bei der Verdauung mit Trypsin findet dagegen eine Spaltung des Amphopeptons in Antipepton und Hemipepton statt. Von diesen zwei Peptonen kann dann das Hemipepton weiter in Amidosäuren und andere Stoffe gespaltet werden, während das Antipepton unangegriffen bleibt. Bei hinreichend energischer Trypsinwirkung soll zuletzt nur ein Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleiben.

Anti- und Hemisubstanzen.

KÜHNE und seine Schüler, welche die umfassendsten Untersuchungen über Albumosen und Peptone gemacht haben, unterscheiden ferner mit Rücksicht auf die verschiedenen Löslichkeits- und Fällbarkeitsverhältnisse zwischen verschiedenen Arten von Albumosen. Bei der Pepsinverdauung von Fibrin[2]) hatten sie folgende Albumosen erhalten: a) *Heteroalbumose*, unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnter Salzlösung. b) *Protalbumose*, in Salzlösung und in Wasser löslich. Diese zwei Albumosen werden bei neutraler Reaktion von NaCl gefällt, aber nicht vollständig. Die Heteroalbumose kann durch längeres Stehen unter Wasser oder durch Trocknen in eine, in verdünnter Salzlösung unlösliche Modifikation, die c) *Dysalbumose* übergehen. d) *Deuteroalbumose* nannten sie eine Albumose, die in Wasser und verdünnter Salzlösung sich löst, durch Sättigung mit NaCl aber gar nicht aus neutraler, sondern erst aus saurer Lösung (unvollständig) gefällt wird. Der Niederschlag ist eine Verbindung von Albumose mit Säure (HERTH)[3]). Die Deuteroalbumose ist wesentlich dasselbe, was BRÜCKE als Pepton bezeichnet hatte.

Die verschiedenen Albumosen.

Die aus verschiedenen Muttereiweissstoffen erhaltenen Albumosen sind nicht identisch, sondern unterscheiden sich durch ein etwas abweichendes Verhalten zu Fällungsreagenzien. Man hat diesen verschiedenen Albumosen auch besondere Namen, je nach der Muttersubstanz derselben, gegeben und man spricht also von Globulosen, Vitellosen, Kaseosen, Myosinosen u. s. w. Auch hier unterscheidet man dann weiter zwischen verschiedenen Arten von Albu-

Albumosen.

---

1) SCHÜTZENBERGER, Bull. soc. chimique **23**; KÜHNE, Verhandl. d. naturhistor.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1** und KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **19**. Vergl. auch PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27**.

2) Vergl. KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **20**.

3) Monatshefte f. Chem. **5**.

mosen, wie z. B. Proto-, Hetro- und Deuterokaseosen. Alle bei der Verdauung von tierischem oder pflanzlichem Eiweiss entstehenden Albumosen werden von CHITTENDEN[1]) unter dem gemeinschaftlichen Namen Proteosen zusammengefasst. Einzelne Proteosen hat man auch kristallinisch erhalten (SCHRÖTTER). Proteosen.

Atmidalbumose nennt NEUMEISTER[2]) eine durch Einwirkung gespannter Wasserdämpfe auf Fibrin von ihm erhaltene Albumose. Gleichzeitig erhielt er auch eine, gewissermassen zwischen den Albuminaten und den Albumosen stehende Substanz, das *Atmidalbumin*.

Von den löslichen Albumosen bezeichnete NEUMEISTER die Proto- und Heteroalbumose als *primäre Albumosen*, die dem Pepton näher verwandten Deuteroalbumosen dagegen als *sekundäre Albumosen*. Wesentliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind nach ihm folgende[3]). Von Salpetersäure werden die primären Albumosen in salzfreier, die sekundären dagegen erst in salzhaltiger Lösung gefällt, wobei zu bemerken ist, dass einige Deuteroalbumosen, wie die Deuterovitellose und die Deuteromyosinose, von Salpetersäure erst nach Sättigung der Lösung mit NaCl gefällt werden. Kupfersulfatlösung (2 : 100) wie auch NaCl in Substanz in neutraler Flüssigkeit fällen die primären, nicht aber die sekundären Albumosen. Aus einer mit NaCl gesättigten Lösung werden nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure die primären vollständig, die sekundären dagegen nur teilweise gefällt. Essigsäure und Ferrocyankalium fällen die primären Albumosen leicht, die sekundären teilweise und erst nach einiger Zeit. Die primären Albumosen werden ferner nach PICK[4]) von Ammoniumsulfat (bis zu halber Sättigung der Lösung zugesetzt) vollständig gefällt, während die sekundären Albumosen hierbei in Lösung bleiben. Primäre und sekundäre Albumosen.

Die echten Peptone, wie man sie früher erhielt, sind ungemein hygroskopisch und zischen auf wie Phosphorsäureanhydrid, wenn sie in völlig trockenem Zustande mit wenig Wasser benetzt werden. Sie sind ungemein leicht löslich in Wasser, diffundieren leichter als die Albumosen und werden von Ammoniumsulfat nicht gefällt. Zum Unterschied von den Albumosen werden die echten Peptone ferner nicht gefällt von Salpetersäure (selbst in salzgesättigter Lösung), von salzgesättigter Essigsäure und Chlornatrium, von Ferrocyankalium und Essigsäure, Pikrinsäure, Trichloressigsäure, Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure. Sie werden gefällt von Phosphorwolframsäure (Phosphormolybdänsäure), Sublimat (bei Abwesenheit von Neutralsalz), absolutem Alkohol und von Gerbsäure, welch' letztere indessen im Überschuss den Niederschlag wieder löst. Als wichtiger Unterschied zwischen dem Ampho- und dem Antipepton hob man ferner hervor, dass nur jenes aber nicht dieses die MILLONsche Reaktion gibt. Echte Peptone.

---

1) Vergl. KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **22** u. **25**; NEUMEISTER ebenda **23**; CHITTENDEN and HARTWELL, Journ. of Physiol. **11** u. **12**; CHITTENDEN and PAINTER, Studies from the laborat. etc. Yale University. **2**. New Haven 1891; CHITTENDEN ebenda **3**; SEBELIEN, Chem. Zentralbl. 1890; CHITTENDEN and GOODWIN, Journ. of Physiol. **12**.

2) Zeitschr. f. Biologie **26**. Vergl. ferner CHITTENDEN u. MEARA, Journ. of Physiol. **15** und SALKOWSKI, Zeitschr. f. Biologie **34** u. **37**.

3) NEUMEISTER, Zeitschr. f. Biologie **24** u. **26**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

Hinsichtlich der Fällbarkeit durch Alkohol ist indessen zu bemerken, dass nach FRÄNKEL nicht nur die Säureverbindungen der Peptone (PAAL), sondern auch die freien Peptone in Alkohol löslich sind, und FRÄNKEL hat sogar auf diesem Verhalten eine Methode zu ihrer Reindarstellung gegründet. SCHRÖTTER[1]) hat auch kristallisierbare Albumosen dargestellt, die in heissem Alkohol, namentlich Methylalkohol, löslich waren.

Löslichkeit in Alkohol.

Diese bis vor wenigen Jahren noch geltenden Anschauungen über die hydrolytischen Spaltungsprodukte der peptischen und tryptischen Verdauung sind indessen in den letzten Jahren in mehreren Punkten vervollständigt oder geändert worden. Da aber die „Peptonfrage" augenblicklich in lebhafter Entwickelung sich befindet, und da sie zudem sehr verwickelt und in mehreren Punkten unklar ist, dürfte es gegenwärtig kaum möglich sein, eine klare, kurze und gleichzeitig einigermassen erschöpfende Darstellung dieser Frage zu geben. Es können also hier nur die wichtigsten Ergebnisse Platz finden.

Die alte Anschauung, dass bei der Pepsinverdauung nur Albumosen und Peptone, aber keine einfacheren Spaltungsprodukte entstehen, hat als unhaltbar sich erwiesen. Die Arbeiten von ZUNZ, PFAUNDLER, SALASKIN, LAWROW, LANGSTEIN[2]) u. a. haben nämlich gezeigt, dass hierbei einfachere, teils ihrer Natur nach noch unbekannte, teils bekannte Stoffe, wie Alanin, Leucin, Leucinimid, Aminovaleriansäure, Asparagin- und Glutaminsäure, Phenylalanin, Tyrosin, Pyrrolidinkarbonsäure und Lysin und sogar noch tiefer gehende Spaltungsprodukte, wie Oxyphenyläthylamin, Tetra- und Pentamethylendiamin, entstehen können. Die Biuretreaktion hat man jedoch nicht zum Verschwinden bringen können und das Auftreten von Tryptophan hat man[3]) nur bei Anwendung von gewissen, anscheinend nicht reinen Pepsinpräparaten beobachtet. Die Pepsinverdauung kann also im grossen und ganzen dieselben Produkte wie die Hydrolyse durch Mineralsäuren liefern.

Spaltungsprodukte der Pepsinverdauung.

Zu den nun angeführten Versuchsergebnissen ist jedoch zu bemerken, dass man in einigen Fällen mit unreinem Pepsin gearbeitet oder sogar Selbstverdauungsversuche mit der Magenschleimhaut ausgeführt hat, und dass folglich auch eine Wirkung des Pseudopepsins (vergl. Kapitel 9) nicht ausgeschlossen ist. In anderen Fällen hat man sehr lange, selbst ein ganzes Jahr mit Pepsin und viel Säure (sogar 1 p. c. Schwefelsäure) verdaut, ohne den Einfluss einer protrahierten Säurewirkung allein auf die Albumosen zu kontrollieren.

Die Ansicht KÜHNEs, dass bei der Trypsinverdauung immer ein nicht weiter spaltbares Pepton, das sogenannte Antipepton, zurückbleibt, ist ebenfalls streng genommen nicht richtig. Durch hinreichend lange dauernde Selbstverdauung der Pankreasdrüse konnte nämlich KUTSCHER[4]) als Endprodukt ein die Biuretreaktion nicht mehr gebendes Gemenge von Verdauungsprodukten erhalten. Die von SIEGFRIED isolierten reinen Antipeptone (vergl. unten) werden jedoch nur sehr schwer von dem Trypsin gespalten. Inwieweit ähnliches auch für

Trypsinpeptone.

---

1) FRÄNKEL, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896; SCHRÖTTER, Monatshefte f. Chem. **14** u. **16**.

2) ZUNZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. HOFMEISTERs Beitr. **2**; PFAUNDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; SALASKIN ebenda **32**; SALASKIN u. KOWALEWSKY ebenda **38**; LAWROW ebenda **33**; LANGSTEIN, HOFMEISTERs Beitr. **1** u. **2**.

3) Vergl. MALFATTI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, **26**, **28** und: Die Endprodukte der Trypsinverdauung, Habilitationsschrift Strassburg 1899.

das nach KÜHNE aus Antialbumid dargestellte Antipepton gilt, steht aber noch dahin. Das vollständige Schwinden der Biuretreaktion bei der Trypsinverdauung beweist übrigens nicht, dass ein vollständiger Zerfall in die einfachen Kohlenstoffkerne stattgefunden hat. Nach E. FISCHER und ABDERHALDEN[1]) entstehen nämlich bei der Trypsinverdauung polypeptidartige Stoffe, die einer fortgesetzten Einwirkung des Enzymes widerstehen, die aber bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren mehrere verschiedenartige Aminosäuren liefern. Ähnliches gilt wahrscheinlich auch für die Pepsinverdauung (vergl. unten) und der, hinsichtlich der Verdauungsprodukte zwischen Pepsin- und Trypsinverdauung sich vorfindende Unterschied würde also wesentlich nur darin bestehen, dass bei der ersteren die Spaltung langsamer verläuft und weniger weit geht, indem nämlich die Biuretreaktion bestehen bleibt und keine Tryptophanbildung stattfindet.

Produkte der Trypsinverdauung.

Mittelst Anwendung der, namentlich von der HOFMEISTERschen Schule ausgebildeten Methode der fraktionierten Aussalzung mit Ammonium- oder Zinksulfat sind in der letzten Zeit zahlreiche Versuche zur Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone von UMBER, ALEXANDER, PFAUNDLER, namentlich aber von PICK und ZUNZ[2]) ausgeführt worden. Es ist hierdurch nicht nur eine grössere Anzahl von Albumosen bekannt geworden, sondern es haben auch die älteren Vorstellungen über die primär entstehenden Produkte eine wesentliche Änderung erfahren. Gleich im Anfange der Verdauung, auch der peptischen, findet eine Spaltung des Eiweissmoleküles in mehrere Komplexe statt. Entgegen der Ansicht von HUPPERT[3]), dass die Albumosen bei der Pepsinverdauung immer aus primär gebildetem Acidalbuminat hervorgehen, sollen nach PICK und ZUNZ sowohl das Acidalbuminat wie mehrere Albumosen schon im Anfang der Verdauung, also primär, auftreten. Nach GOLDSCHMIDT[4]) soll übrigens bei Einwirkung von verdünnter Säure allein eine Abspaltung von Albumosen gleichzeitig mit der Acidalbuminatbildung stattfinden. Ausser den Albumosen entstehen aber nach ZUNZ und PFAUNDLER schon von Anfang an, also ebenfalls primär, andere, nicht aussalzbare Produkte, welche nicht die Biuretreaktion geben und nur zum Teil durch Phosphorwolframsäure fällbar sind. Diese noch nicht näher studierten Produkte scheinen Zwischenstufen zwischen Peptonen und Aminosäuren zu sein und sie entsprechen wahrscheinlich den von FISCHER und ABDERHALDEN bei der Trypsinverdauung erhaltenen polypeptidartigen Stoffen.

Primär gebildete Verdauungsprodukte.

Durch fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat hat PICK aus dem WITTE-Pepton verschiedene Hauptfraktionen von Albumosen erhalten. Die erste enthält die Proto- und Heteroalbumose, deren Fällungsgrenzen bei 24—42 prozentiger Sättigung mit Ammoniumsulfatlösung, d. h. also bei Gegenwart von 24—42 ccm gesättigter Ammoniumsulfatlösung in 100 ccm

Albumosenfraktionen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

2) UMBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; ALEXANDER ebenda **25**; PFAUNDLER ebenda **30**; ZUNZ ebenda **28** und HOFMEISTERs Beitr. **2**; PICK ebenda **2** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **28**.

3) SCHÜTZ u. HUPPERT, PFLÜGERs Arch. **80**.

4) F. GOLDSCHMIDT, Über die Einwirkung von Säuren auf Eiweissstoffe. Inaug.-Diss. Strassburg 1898.

Flüssigkeit, liegen. Dann folgt die Fraktion A mit der prozentigen Sättigung 54—62, darauf die dritte Fraktion B mit der Sättigung 70—95 und endlich Fraktion C, fällbar aus salzgesättigter Lösung beim Ansäuern mit salzgesättigter Schwefelsäure.

Die Hetero- und Protalbumosen sind nunmehr nicht die einzigen primären Albumosen. Auch in der durch Ammoniumsulfatsättigung in neutraler Flüssigkeit erhältlichen Albumosefraktion B kommen nämlich primär auftretende Albu- mosen vor. Als Beispiele sind zu nennen: die „Glukoalbumose" (PICK), welche eine Kohlehydratgruppe enthält, und die „Synalbumose" HOFMEISTERS[1]). Eine ungleiche Aussalzbarkeit kann also nicht länger als Unterschied zwischen primären und sekundären Albumosen gelten.

Primäre Albumosen.

Es kann hier nicht näher auf die verschiedenen Albumosen oder Albumosenfraktionen eingegangen werden. Von grossem Interesse sind aber die Unterschiede, welche zwischen der Hetero- und der Protalbumose aus Fibrin bestehen (PICK). Die Heteroalbumose ist unlöslich in Alkohol von 32 p. c., liefert nur sehr wenig Tyrosin oder Indol, gibt aber reichlich Leucin und Glykokoll und enthält etwa 39 p. c. des Gesamtstickstoffes in basischer Form. Die Protalbumose dagegen ist löslich in Alkohol von 80 p. c., liefert reichlich Tyrosin bezw. Indol, nur wenig Leucin, aber kein Glykokoll und enthält nur etwa 25 p. c. basischen Stickstoff. In der Hauptsache ähnliche Resultate bezüglich der Menge des Basenstickstoffes in den zwei Albumosen haben auch FRIEDMANN und HART[2]) erhalten. Der letztere zeigte ferner, dass die Heteroalbumose (aus Muskelsyntonin) bedeutend reicher an Arginin und ärmer an Histidin als die Protalbumose ist.

Protalbumose und Heteroalbumose.

Die Heteralbumose ist auch nach PICK viel resistenter gegen die Trypsinverdauung als die Protalbumose, ein Verhalten, welches mit der Annahme KÜHNES von einem widerstandsfähigeren Atomkomplex, einer Antigruppe, in den Eiweissstoffen im Einklange ist. KÜHNE und CHITTENDEN[3]) erhielten nämlich bei der Trypsinverdauung von Heteroalbumose regelmässig eine Abscheidung von sogenanntem Antialbumid, einem Körper, der bei der Trypsinverdauung sehr schwer angreifbar ist, dabei als eine Gallerte sich ausscheidet und reicher an Kohlenstoff (57,5—58,09 p. c.) aber ärmer an Stickstoff (12,61—13,94 p. c.) als das ursprüngliche Eiweiss ist.

Antialbumid.

Das Antialbumid hat in neuerer Zeit ein erhöhtes Interesse dadurch erhalten, dass, wie DANILEWSKI als erster fand und andere Forscher, OKUNEW, SAWJALOW, LAWROW und SALASKIN und KURAJEFF dann weiter gezeigt haben, Lablösung, Magensaft, Pankreassaft und Papayotinlösung ähnliche Gerinnsel in nicht zu verdünnten Albumoselösungen hervorrufen können. Diese Gerinnsel, von SAWJALOW „Plasteine" (Gerinnsel mit Lab) und von KURAJEFF[4]) „Koa-

Plasteine.

1) Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper. Ergebnisse der Physiol. **1.** Abt. 1, S. 783.

2) FRIEDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; HART ebenda **33**.

3) KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **19** u. **20**.

4) Die Arbeiten von DANILEWSKI u. OKUNEW findet man zitiert und zum Teil referiert bei den folgenden: SAWJALOW, PFLÜGERS Arch. **85** und Zentralbl. f. Physiol. **16**; LAWROW u. SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; KURAJEFF, HOFMEISTERS Beitr. **1** u. **2**; vergl. auch SACHAROW, Biochem. Zentralbl. **1**, S. 233.

gulosen" (Gerinnsel mit Papayotin) genannt, ähneln in mehreren Beziehungen dem Antialbumid, haben einen hohen Kohlenstoffgehalt 57—60 p. c. und einen Gehalt von 13—14,6 p. c. Stickstoff. Sie entstehen nur aus Albumosen, nicht aus Peptonen, und stellen immer nur einen kleinen Bruchteil der angewandten Albumose dar. Über ihre Bedeutung lässt sich gegenwärtig nichts sicheres sagen. Dass sie aber nicht, wie einige annehmen, eine Rückbildung von Eiweiss aus den Albumosen repräsentieren, wird schon aus ihrer Zusammensetzung wahrscheinlich. Plasteine und Koagulosen

Dass die fraktionierte Fällung mit Ammonium- oder Zinksulfat beim Studium der Verdauungsprodukte grosse Dienste leistet, ist unzweifelhaft. Die ganz willkürliche Bezeichnung der aussalzbaren Produkte als Albumosen und die nicht aussalzbaren als Peptone hat dagegen zu grosser Verwirrung und zu einer vollständigen Verschiebung des Peptonbegriffes geführt. Ursprünglich bezeichnete man nämlich als Peptone Stoffe, deren Eiweissnatur unzweifelhaft war; nunmehr bezeichnet man aber, trotzdem die Biuretreaktion die Eiweissnatur eines Stoffes nicht beweist, als Peptone sämtliche nicht aussalzbare, die Biuretreaktion noch gebenden Verdauungsprodukte, selbst wenn sie ihrer Natur nach unbekannt sind. Peptone im modernen Sinne.

Dass die „Peptone" meistens Gemengen verschiedenartiger Stoffe sind, ist auch allgemein anerkannt worden [1]). Nur die von SIEGFRIED und seinen Schülern MÜHLE, FR. MÜLLER, BORKEL und KRÜGER [2]) isolierten Peptone sind als chemische Individuen zu betrachten. Alle diese Peptone sind Säuren, welche mit Karbonaten, unter Austreibung von Kohlensäure, Salze bilden, lävogyr sind und ein konstantes Drehungsvermögen zeigen. Die von SIEGFRIED, MÜHLE und BORKEL isolierten und studierten Pepsin-Fibrinpeptone α und β haben die Äquivalentformeln resp. $C_{21}H_{34}N_6O_9$ und $C_{21}H_{36}N_6O_{10}$. Das Pepton β scheint unter Wasserabspaltung in Pepton α übergehen zu können. Diese Pepsinpeptone geben sowohl die Biuret- wie die MILLONsche Reaktion. Ihre Lösungen werden von Gerbsäure, Pikrinsäure, Sublimat, Phosphorwolframsäure und Alkohol, nicht aber von Bleiessig, Metaphosphorsäure oder Essigsäure + Ferrocyankalium gefällt. Das Pepsinpepton kann als ein „Amphopepton" im Sinne KÜHNES betrachtet werden, denn bei der Trypsinverdauung werden Aminosäuren, darunter alles Tyrosin, und Arginin abgespalten und Antipeptone gebildet. Pepsinpeptone

Die von SIEGFRIED und MÜLLER studierten Trypsin-Fibrinantipeptone haben die Äquivalentformeln: α $C_{10}H_{17}N_3O_5$ und β $C_{11}H_{19}N_3O_5$. Sie haben ein verschiedenes spez. Drehungsvermögen. Der Umstand, dass zwei verschiedene Antipeptone aus dem Pepsin-Fibrinpepton entstehen, zeigt, dass in dem letzteren mindestens zwei Antigruppen und nicht, wie KÜHNE annahm, nur eine vorhanden sind. Die Antipeptone geben die Biuret- nicht aber die MILLONsche Antipeptone.

1) Vergl. KUTSCHER l. c.; FRÄNKEL u. LANGSTEIN, Wien. Sitzungsber. Math.-Naturw.-Klasse **110**, 1901; PICK, HOFMEISTERS Beitr. **2**.

2) SIEGFRIED, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894. Derselbe, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**. Derselbe mit Schülern ebenda **38**.

Reaktion und sie enthalten keine Tyrosingruppe. Von Alkohol werden sie gefällt; von den Fällungsreagenzien der Pepsinpeptone werden sie aber weniger leicht oder weniger reichlich gefällt als die letzteren. Sie widerstehen hartnäckig der weiteren Aufspaltung durch Trypsin. Bei der Hydrolyse durch Mineralsäure lieferten sie Arginin, Lysin, Glutaminsäure und wie es scheint auch Asparaginsäure. Die Menge des Basenstickstoffes war weniger als 25 p. c., die des als Ammoniak abspaltbaren Stickstoffes in Antipepton β 16,1 und in α 21,9 p. c. des Gesamtstickstoffes.

Die von SIEGFRIED und KRÜGER isolierten Glutinpeptone hatten die Äquivalentformeln: Pepsin-Glutinpepton $C_{23}H_{39}N_7O_{10}$ und Trypsin-Glutinpepton β $C_{19}H_{30}N_6O_9$. Aus dem letzteren erhielt SIEGFRIED durch Erwärmen mit Salzsäure eine, auch aus Leim direkt erhältliche Base $C_{21}H_{39}N_9O_8$, die als ein

Glutokyrin

„Kyrin“ bezeichnet wird, weil sie als ein basischer Proteinkern anzusehen ist, und die er deshalb Glutokyrin nennt. Das Glutokyrin gibt die Biuretreaktion und wird als ein basisches Pepton betrachtet. Bei vollständiger hydrolytischer Spaltung gibt es Arginin, Lysin, Glutaminsäure und eine zweite Aminosäure (wahrscheinlich Glykokoll). Von dem Gesamtstickstoffe entfallen $^2/_3$ auf die Basen und $^1/_3$ auf die Aminosäuren. Durch Hydrolyse des Seidenfibroins mit sukzessive: Salzsäure, Trypsin und Barythydrat erhielt ferner E. FISCHER[1]) peptonartige Substanzen und zuletzt einen dipeptidartigen Stoff, wahrscheinlich Glycylalanin.

Infolge der bei der Verdauung stattfindenden Spaltung müssen die Verdauungsprodukte ein niedrigeres Molekulargewicht als das ursprüngliche Eiweiss haben. Dies ist auch der Fall. Das Molekulargewicht der verschiedenen Eiweiss-

Molekulargewichte der Eiweissstoffe.

stoffe hat man allerdings noch nicht genau bestimmen können[2]); im allgemeinen wird es aber für die Albumine und das Kasein zu etwa 5000—7000 angenommen. Dem gegenüber hat SABANEJEW für Protalbumose das Molekulargewicht 2467—2643 und für die Deuteroalbumose 3200 gefunden. Die Peptone haben ein noch niedrigeres Molekulargewicht, das für verschiedene Peptone zwischen 400 und 250 gefunden wurde (SABANEJEW, PAAL, SJÖQVIST)[3]).

Ergebnisse der Elementaranalysen.

Die Elementaranalyse[4]) hat bisher nur wenige Anhaltspunkte zur Charakterisierung der verschiedenen Albumosen und der meisten sog. Peptone geliefert. Einige Albumosen, namentlich die am schwersten aussalzbaren, und die Peptone weichen jedoch in ihrer Zusammensetzung erheblich von den Muttersubstanzen ab und zeichnen sich oft durch einen niedrigen Kohlenstoffgehalt aus.

---

1) SIEGFRIED, Kgl. Sächs. Ges. d. Wiss., Math. Phys.-Klasse 1903: FISCHER, vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 84.

2) Vergl. insbesondere F. N. SCHULZ, Die Grösse des Eiweissmoleküls. Jena 1903.

3) SABANEJEW, Ber. d. d. chem. Gesellsch. **26**, Ref. S. 385; PAAL ebenda **27**, S. 1827; SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **5**.

4) Elementaranalysen von Albumosen und Peptonen findet man in den in der Fussnote 1, S. 41 zitierten Arbeiten von KÜHNE und CHITTENDEN und deren Schülern; ferner bei HERTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** und Monatshefte f. Chem. **5**; MALY, PFLÜGERS Arch. **9** u. **20**; HENNINGER, Compt. rend. **86**; SCHRÖTTER, l. c.; PAAL l. c.

Ausser dem Verhalten bei der Aussalzung hat man auch andere Verhältnisse als Unterscheidungsmerkmale zwischen Peptonen und Albumosen aufzufinden sich bemüht. Als einen solchen Unterschied betrachteten SCHRÖTTER und FRÄNKEL[1]) den Schwefel. Die Peptone sollen nach ihnen schwefelfrei, die Albumosen dagegen schwefelhaltig sein. FRÄNKEL hat nur eine Albumose (im Sinne KÜHNES) gefunden, die schwefelfrei war.

Bei der Darstellung und Trennung der verschiedenen Albumosen und Peptone wird immer zuerst alles durch Neutralisation und durch Kochen fällbare Eiweiss entfernt. Dann können die Albumosen mittelst Ammoniumsulfat nach dem Verfahren von KÜHNE von den Peptonen getrennt und nach PICK und der HOFMEISTERschen Schule in verschiedene Fraktionen aufgeteilt werden. Die Trennung und Reindarstellung der Hetero- und Protalbumose dürfte am besten nach dem Verfahren von PICK[2]) geschehen. Da es aber sonst bei der Darstellung verschiedener Albumosen und Peptone in den meisten Fällen nicht um reine Substanzen, sondern um Gemengen oder Fraktionen sich handelt, dürfte es genügend sein, hier nur auf die anderen Methoden von K. BAUMANN und BÖMER, P. MÜLLER, FRÄNKEL, SCHRÖTTER und PAAL hinzuweisen. Die einzige Methode, die bisher zur sicheren Reindarstellung von Peptonen geführt hat, scheint die Eisenmethode von SIEGFRIED[3]) zu sein. Darstellungsmethoden.

Zum Nachweis von Albumosen und Peptonen in tierischen Flüssigkeiten hat DEVOTO ein Verfahren angegeben, nach welchem das koagulable Eiweiss durch andauerndes Erhitzen der mit Ammoniumsulfat gesättigten Lösung unlöslich gemacht wird. In dem erkalteten, salzgesättigten Filtrate kann mittelst der Biuretprobe echtes Pepton (nebst nicht gefällter Deuteroalbumose) nachgewiesen werden. Die übrigen Albumosen sind in dem auf dem Filtrum gesammelten Gemenge von Niederschlag und Salzkristallen enthalten. Bei dem Auswaschen dieses Gemenges mit Wasser werden die Albumosen gelöst und können in dem Waschwasser mittelst der Biuretprobe nachgewiesen werden. Bei diesem Verfahren sollen indessen nach HALLIBURTON und COLLS[4]) durch das langdauernde Erhitzen Spuren von Albumosen aus anderem Eiweiss entstehen können. Die besten Methoden sind nach ihnen entweder das Ausfällen des nativen Eiweisses durch Zusatz von 10 p. c. Trichloressigsäure oder das Unlöslichmachen desselben durch anhaltende Einwirkung von Alkohol. Das letztgenannte Verfahren ist indessen wenigstens für das Blutserum nicht ganz brauchbar, weil das sogenannte Fibrinferment, welches ebenfalls die Biuretreaktion gibt, dabei nicht unlöslich wird. Nachweis der Albumosen und Peptone.

Will man eine mit Ammoniumsulfat gesättigte Lösung mit der Biuretreaktion prüfen, so muss man eine möglichst konzentrierte Natronlauge unter Abkühlung in geringem Überschuss zusetzen und nach dem Absitzen des Natriumsulfates der Flüssigkeit tropfenweise eine 2prozentige Kupfersulfatlösung zufügen. Biuretprobe

Zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone hat man teils die Biuretprobe (kolorimetrisch) und teils die polarimetrische Methode verwendet. Diese Methoden geben indessen keine genauen Resultate.

---

1) SCHRÖTTER, Monatshefte f. Chem. **14** u. **16**; FRÄNKEL, Zur Kenntnis der Zerfallsprodukte des Eiweisses bei peptischer und tryptischer Verdauung. Wien 1896.

2) KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie **28**; PICK l. c.

3) BAUMANN u. BÖMER, Chem. Zentralbl. 1898, I., S. 640; MÜLLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**; FRÄNKEL l. c., Zur Kenntnis etc.; SCHRÖTTER, Monatsheft f. Chem. **14** u. **16**; PAAL l. c.; SIEGFRIED l. c.

4) DEVOTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; HALLIBURTON u. COLLS Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895.

Koagulierte Eiweissstoffe.

Koagulierte Eiweissstoffe. Das Eiweiss kann auf verschiedene Weise, wie durch Erhitzen, durch Einwirkung von Alkohol, besonders bei Gegenwart von Neutralsalz, von Chloroform, Äther, Metallsalzen, ferner durch anhaltendes Schütteln seiner Lösung (RAMSDEN)[1]) und in gewissen Fällen, wie bei dem Übergange von Fibrinogen in Fibrin (vergl. Kap. 6), durch Enzyme in den geronnenen Zustand übergeführt werden. Die Natur des bei der Gerinnung stattfindenden Vorganges ist nicht sicher bekannt. Die geronnenen Eiweisskörper sind unlöslich in Wasser, Neutralsalzlösung und verdünnten Säuren, bezw. Alkalien, bei Zimmertemperatur. Von weniger verdünnten Säuren oder Alkalien werden sie besonders in der Wärme gelöst und in Albuminate umgewandelt.

Koagulierte Eiweissstoffe scheinen aber auch in den tierischen Geweben vorzukommen. Man findet wenigstens in vielen Organen, wie in der Leber und anderen Drüsen, Eiweissstoffe, die weder in Wasser, verdünnten Salzlösungen oder sehr verdünntem Alkali löslich sind und die erst unter Denaturierung von etwas stärkerem Alkali gelöst werden.

Anhang.

I. Protamine und Histone.

Protamine.

Protamine. In naher Beziehung zu den Eiweissstoffen stehen die von MIESCHER entdeckten Protamine, welche von KOSSEL als die einfachsten Eiweisskörper oder als Kerne der Proteinstoffe bezeichnet werden. Bisher hat man sie nur in Fischsperma in Verbindung mit Nukleinsäure gefunden. Von den Eiweisstoffen unterscheiden sie sich wesentlich dadurch, dass sie als Spaltungsprodukte hauptsächlich Diaminosäuren, darunter immer reichlich Arginin, aber nur wenig Monoaminosäure liefern. Sie sind stark basische Substanzen, reich an Stickstoff (gegen 30 p. c. oder mehr) und von hohem Molekulargewicht.

Protamine.

Von MIESCHER[2]) wurde das Protamin im Lachssperma entdeckt. Später haben KOSSEL und seine Schüler ähnliche Basen aus dem Sperma von Hering, Stör, Makrele und anderen Fischen isoliert und näher studiert. Da alle diese Basen nicht identisch sind, benützt KOSSEL den Namen Protamine als Gruppennamen und man nennt die verschiedenen Protamine je nach dem Ursprung Salmin, Clupein, Scombrin, Sturin, Accipenserin Cyclopterin u. s. w.

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

2) Über die Protamine vergl. man: MIESCHER in den histochemischen und physiol. Arbeiten von FR. MIESCHER, Leipzig 1897; PICCARD, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **7**; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** (Über die basischen Stoffe des Zellkernes) u. **25** S. 165 u. 190 **26** und Sitzungsber. der Gesellsch. zur Beförd. der ges. Naturw. zu Marburg 1897. Ferner zusammen mit MATHEWS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**; mit KUTSCHER ebenda **31**; GOTO ebenda **37**; KURAJEFF ebenda **32**; MORKOWIN ebenda **28**.

Die prozentische Zusammensetzung dieser Stoffe ist noch nicht endgültig festgestellt worden. Als wahrscheinliche Formeln hat man jedoch für das Salmin $C_{32}H_{56}N_{18}O_4$ (MIESCHER-SCHMIEDEBERG) oder $C_{30}H_{57}N_{17}O_6$ (KOSSEL und GOTO), für das Clupein $C_{30}H_{62}N_{14}O_9$ und für das Sturin $C_{36}H_{69}N_{19}O_7$ (KOSSEL) oder $C_{34}H_{71}N_{17}O_9$ (GOTO) angegeben. Beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure wie auch bei der Trypsinverdauung liefern die Protamine zuerst peptonähnliche Substanzen, Protone, aus denen durch weitere Spaltung einfachere Produkte hervorgehen. Das Salmin und Clupein liefern hierbei Arginin (84,3, bezw. 82,2 p. c.), Aminovaleriansäure und einen unbekannten Rest. Das Cyclopterin liefert etwa 62,5 p. c. Arginin, etwa 8 p. c. Tyrosin nebst anderen, unbekannten Stoffen. Das Sturin dagegen liefert alle drei Hexonbasen, 12,9 p. c. Histidin, 58,2 p. c. Arginin und 12,0 p. c. Lysin und ausserdem eine unbekannte Monoaminosäure. Es soll auf je ein Molekül Histidin, ein Mol. Lysin und vier Mol. Arginin enthalten. Zusammensetzung. Spaltungsprodukte.

Die Lösungen dieser Basen in Wasser reagieren alkalisch und haben die Eigenschaft, mit ammoniakalischen Lösungen von Eiweiss oder primären Albumosen Niederschläge zu geben, die von KOSSEL als Histone aufgefasst werden. Die Salze mit Mineralsäuren sind in Wasser löslich aber in Alkohol und Äther unlöslich. Sie können durch Neutralsalze (NaCl) mehr oder weniger leicht ausgesalzen werden. Unter den Salzen der Protamine sind besonders wichtig das Sulfat, das Pikrat und das Platinchloriddoppelsalz, welche für die Darstellung der Protamine benutzt werden können. Die Protamine sind wie die Eiweissstoffe linksdrehend. Sie geben sehr schön die Biuretprobe, aber mit Ausnahme von Cyclopterin nicht die MILLONsche Reaktion. Die Protaminsalze werden in neutraler und sogar schwach alkalischer Lösung durch phosphorwolframsaures, wolframsaures, pikrinsaures, chromsaures und ferrocyanwasserstoffsaures Alkali gefällt. Eigenschaften.

Zur Darstellung der Protamine extrahiert man nach KOSSEL die mit Alkohol-Äther extrahierten Spermaköpfe mit verdünnter Schwefelsäure (1—2 p. c.), filtriert und fällt mit dem 4 fachen Volum Alkohol. Das Sulfat kann durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol — wenn nötig nach vorausgegangener Überführung in das Pikrat — gereinigt werden. Die näheren Angaben findet man in den Arbeiten von KOSSEL. Zur Analyse eignet sich besonders gut das Platindoppelsalz, welches man nach GOTO durch Fällung einer methylalkoholischen Lösung des Protaminchlorhydrates mit Platinchloridlösung erhält. MIESCHER fällte ebenfalls das Protamin als Platindoppelsalz. Darstellung.

2. **Histone** sind ebenfalls basische Eiweissstoffe, die gewissermassen zwischen den Protaminen und den eigentlichen Eiweissstoffen stehen. Ihr Gehalt an Stickstoff wechselt von 16,5 — 19,8 p. c. und ist in einigen Fällen nicht höher als in anderen, namentlich pflanzlichen Eiweissstoffen. Dagegen sind sie nach KOSSEL und KUTSCHER und LAWROW reicher an basischem Stickstoff und insbesondere liefern sie mehr Arginin als andere Eiweisskörper. KOSSEL hat als erster eine besondere, stickstoffreiche Proteinsubstanz (aus den roten Blutkörperchen des Gänseblutes) isoliert, die von Ammoniak gefällt wurde und wegen ihrer Ähnlich- Histone.

keit in gewissen Hinsichten mit dem Pepton (im älteren Sinne) von ihm Histon genannt wurde. Dann hat man als Histone untereinander recht verschiedenartige Substanzen beschrieben, die man aus Nukleohiston (LILIENFELD), Hämoglobin (Globin nach SCHULZ), Spermatozoen von Makrele (Scombron von BANG), Kabeljau (Gadushiston nach KOSSEL und KUTSCHER), Quappe (Lotahiston, EHRSTRÖM) und Seeigel (Arbacin MATHEWS) gewonnen hat[1].

Die Histone haben in den Fällen, wo man sie darauf geprüft hat, als schwefelhaltig sich erwiesen. Sie geben die Biuretreaktion, aber regelmässig eine nur schwache MILLONsche Reaktion. Das von KOSSEL zuerst studierte Gänsebluthiston zeigte unter anderem folgende drei Reaktionen. Die neutrale salzfreie Lösung: 1. gerann nicht beim Sieden, 2. gab mit Ammoniak einen im Überschuss des Fällungsmittels unlöslichen Niederschlag, 3. gab mit Salpetersäure einen Niederschlag, der beim Erwärmen verschwand und beim Erkalten wieder zum Vorschein kam.

Reaktionen

Diesen drei Reaktionen gegenüber zeigen die verschiedenen Histone ein ungleiches Verhalten, und diese Reaktionen sind also nicht für das Histon spezifisch. Dagegen scheinen alle Histone durch Alkaloidreagenzien bei neutraler Reaktion gefällt zu werden und sie rufen ferner in Eiweisslösungen Fällungen hervor. Diese zwei Reaktionen sind indessen ebenfalls nicht spezifisch für die Histone, denn die Protamine verhalten sich in derselben Weise. Von diesen letzteren unterscheiden sich jedoch die Histone durch einen viel geringeren Gehalt an Basenstickstoff wie auch wahrscheinlich immer durch einen Gehalt an Schwefel. Auch wahre Eiweissstoffe, wie das Edestan OSBORNES[2]), können indessen diese zwei Reaktionen geben, und es ist also nicht möglich, durch qualitative Reaktionen allein eine Substanz sicher als ein Histon zu charakterisieren. Auch der grosse Gehalt der Histone an basischem Stickstoff und an Arginin ist kein sicheres Unterscheidungsmerkmal. Das Histon liefert höchstens etwas mehr als 40 p. c. basischen Stickstoff; aber etwa dieselbe Menge, 39 p. c., liefert eine Heteroalbumose. Das Histon liefert höchstens 14—15,5 p. c. Arginin (Gadushiston) und das Lotahiston liefert nur 12 p. c. davon. Eine noch grössere Menge Arginin 14,07 p. c., liefert aber das pflanzliche Globulin Edestin[3]). Wenn die Histone Zwischenglieder zwischen Protaminen und Eiweiss darstellen, hat man auch kaum einige ganz spezifische Histonreaktionen zu erwarten, und es ist aus dem Grunde auch gegenwärtig kaum möglich, eine klare und präzise Definition des Begriffes Histon zu geben.

Reaktionen der verschiedenen Histone.

Das von FLEROFF in der Thymusdrüse gefundene Parahiston liefert so wenig basischen Stickstoff, dass es offenbar nicht zu der Histongruppe gehört (KOSSEL und KUTSCHER[4]).

1) KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8 und Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Wissensch. zu Marburg 1897; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda 1900 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; LAWROW ebenda 28 und Ber. d. d. Chem. Ges. 34; LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; SCHULZ ebenda 24; BANG ebenda 27; EHRSTRÖM ebenda 32; MATHEWS ebenda 23.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie 33.

3) Vergl. KOSSEL, Ber. d. d. Chem. Ges. 34, S. 3236.

4) FLEROFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; KOSSEL u. KUTSCHER l. c.

II. Proteide.

Mit diesem, von Hoppe-Seyler eingeführten Namen werden hier Stoffe bezeichnet, welche mehr zusammengesetzt als die Eiweissstoffe sind und als nächste organische Spaltungsprodukte einerseits Eiweissstoffe und andererseits irgend welche andere, nicht eiweissartige Stoffe, Farbstoffe, Kohlehydrate, Nukleinsäuren u. a. liefern. Proteide.

Die bisher bekannten Proteide können auf drei Hauptgruppen verteilt werden. Diese Gruppen sind die *Hämoglobine*, die *Glykoproteide* und die *Nukleoproteide.* Von diesen dürften die Hämoglobine am passendsten in einem folgenden Kapitel (Kapitel 6 über das Blut) abgehandelt werden.

Glykoproteide nennt man diejenigen Proteide, welche bei ihrer Zersetzung als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss einerseits und Kohlehydrate oder Derivate von solchen andererseits, aber keine Purinkörper liefern. Die Glykoproteide sind teils phosphorfrei (Mucinsubstanzen, Chondroproteide und Hyalogene), teils phosphorhaltig (Phosphoglykoproteide). Glykoproteide.

Die phosphorfreien Glykoproteide können je nach der Natur des abspaltbaren Kohlehydratpaarlings auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich *Mucinsubstanzen* und *Chondroproteide.* Die ersteren liefern bei hydrolytischer Spaltung einen Aminozucker, welcher, bis auf einer Ausnahme[1]), bisher immer als Glukosamin sich erwiesen hat. In den Chondroproteiden ist dagegen der mit Eiweiss verbundene Paarling eine Chondroitinschwefelsäure. Phosphorfreie Glykoproteide.

Mucinsubstanzen. Diese Stoffe enthalten Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff. Den Eiweissstoffen gegenüber sind sie ärmer an Stickstoff und in der Regel auch nicht unbedeutend ärmer an Kohlenstoff. Der Kohlehydratkomplex, dessen Natur vor allem durch die Untersuchungen von Fr. Müller[2]) und seinen Schülern festgestellt worden ist, kommt, wie es scheint, in den Mucinsubstanzen als ein dem Chitosan verwandtes Polysaccharid vor, welches bei hydrolytischer Spaltung Glukosamin (Chitosamin) und, wenigstens in mehreren Fällen, auch Essigsäure gibt. Die Mucinsubstanzen können untereinander sehr verschiedenartig sein und dementsprechend unterscheidet man auch zwei Gruppen, die Mucine und die Mukoide. Mucinsubstanzen.

Die *echten Mucine* sind dadurch charakterisiert, dass ihre natürlichen oder mit einer Spur Alkali dargestellten Lösungen schleimig fadenziehend sind und mit Essigsäure einen in einem Überschusse der Säure unlöslichen oder jedenfalls sehr schwer löslichen Niederschlag geben. Die *Mukoide* zeigen entweder diese physikalische Beschaffenheit nicht oder sie haben andere Löslichkeits- und Fällbarkeits- Mucine und Mukoide.

1) Vergl. Schulz u. Ditthorn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**. Wenn beide Kohlehydratpaarlinge gleichzeitig in einem Stoffe gefunden werden, liegt wahrscheinlich kein chemisches Individuum, sondern ein Gemenge vor.

2) Vergl. Fr. Müller, Zeitschr. f. Biologie **42**, wo man auch die einschlägige Literatur findet, und ferner L. Langstein, Die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiss, Ergebnisse der Physiologie **1**, Abt. 1.

verhältnisse. Wie es Übergangsstufen zwischen verschiedenen Eiweissstoffen gibt, so gibt es auch solche zwischen echten Mucinen und Mukoiden, und eine scharfe Grenze zwischen diesen zwei Gruppen lässt sich nicht ziehen.

Ebensowenig lässt sich gegenwärtig eine scharfe Grenze zwischen Eiweissstoffen und Mucinen, bezw. Mukoiden ziehen, seitdem man aus mehreren Eiweissstoffen Kohlehydratkomplexe abgespalten hat, und da wenigstens die Eiweissstoffe des Eiklars unzweifelhafte Glykoproteide sind. Ob man diese Glykoproteide zu den Mukoiden rechnen oder als eine besondere Gruppe betrachten will, ist vorläufig ziemlich gleichgültig. Von komparativ chemischem Gesichtspunkte aus gehören sie unzweifelhaft der Mukoidgruppe an, welche in Eiern überhaupt reichlich vertreten ist.

Glykoproteide.

Echte Mucine werden von den grossen Schleimdrüsen, von gewissen sogenannten Schleimhäuten wie auch von der Haut der Schnecken und anderer Tiere abgesondert. Echtes Mucin kommt auch in dem Nabelstrange vor. Bisweilen, wie bei Schnecken und in der Hülle des Froscheies (GIACOSA)[1], findet sich eine Muttersubstanz des Mucins, ein Mucinogen, welches von Alkalien in Mucin übergeführt werden kann. Mukoide Substanzen sind dagegen beispielsweise in einigen Cysten, in der Kornea, dem Glaskörper, dem Hühnereiweiss und in gewissen Ascitesflüssigkeiten gefunden worden. Das sogenannte Sehnenmucin, welches nach neueren Untersuchungen von LEVENE, CUTTER und GIES[2]) Chondroitinschwefelsäure oder eine verwandte Substanz enthält, kann nicht mehr zu den Mucinen, sondern muss wie das Chondromukoid und das Osseomukoid zu den Chondroproteiden gerechnet werden. Da die Mucinfrage noch nicht hinreichend studiert ist, können gegenwärtig keine ganz sicheren Angaben über das Vorkommen der Mucine und der Mukoide gemacht werden, und zwar um so weniger, als unzweifelhaft in gewissen Fällen nicht mucinartige Substanzen als Mucine beschrieben worden sind.

Vorkommen der Mucinsubstanzen.

1. **Echte Mucine.** Bisher sind nur wenige Mucine in, wie es scheint, reinem, durch die verwendeten Reagenzien nicht verändertem Zustande erhalten worden. Die Elementaranalysen dieser Mucine haben folgende Zahlen gegeben.

Zusammensetzung.

	C	H	N	S	
Schleimhautmucin (der Luftwege)	48,26	6,91	10,7	1,4	(FR. MÜLLER)
Submaxillarismucin	48,84	6,80	12,32	0,84	(HAMMARSTEN)
Schneckenmucin	50,32	6,84	13,65	1,75	(HAMMARSTEN[3]).

Aus dem Schleimhautmucin erhielt MÜLLER 35 p. c. und aus dem Submaxillarismucin 23,5 p. c. Glukosamin.

Bei der Einwirkung von gespannten Wasserdämpfen soll angeblich aus dem Mucin ein Kohlehydrat, tierisches Gummi (LANDWEHR), sich abspalten, eine Angabe, die indessen von anderen Forschern wie Verf., FOLIN und F. MÜLLER[4])

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**. Vergl. auch HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **36**.

2) LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; CUTTER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. **6**.

3) FR. MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie **42**; HAMMARTEN, PFLÜGERS Arch. **36**.

4) LANDWEHR, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8** u. **9**, auch PFLÜGERS Arch. **39** u. **40**; FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; FR. MÜLLER, Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. gesamt. Naturwiss. zu Marburg 1896.

nicht bestätigt worden ist. Statt eines stickstofffreien Gummis hat man nämlich immer ein stickstoffhaltiges Kohlehydratderivat erhalten.

Spaltungsprodukte.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhält man aus dem Mucin Acidalbuminat und albumoseähnliche Stoffe nebst reduzierender Substanz, die indessen nicht freies Glukosamin ist (STEUDEL[1]). Durch Einwirkung von stärkeren Säuren erhält man unter anderen Stoffen Leucin, Tyrosin und Lävulinsäure. Von sehr verdünnten Alkalien, wie von Kalkwasser, werden gewisse Mucine, wie das Submaxillarismucin, leicht, andere wiederum, wie das sog. Sehnenmucin, nicht verändert. Lässt man eine stärkere Alkalilauge, wie z. B. von 5 p. c. KOH, einwirken, so erhält man aus dem Submaxillarismucin Alkalialbuminat, albumose- oder peptonähnliche Stoffe und eine oder mehrere stark reduzierende und sauer reagierende Substanzen.

Eigenschaften.

In der einen oder anderen Hinsicht können die verschiedenen Mucine etwas verschieden sich verhalten. So sind z. B. Schnecken- und Sputummucin in verdünnter Salzsäure von 1—2 p. m. unlöslich, während das Mucin der Submaxillardrüse und des Nabelstranges darin löslich sind. Das eine Mucin wird von Essigsäure flockig, das andere dagegen als mehr oder weniger faserige, zähe Massen gefällt. Abgesehen hiervon sind sämtlichen Mucinen jedoch gewisse Reaktionen gemeinsam.

Eigenschaften der Mucine.

In trockenem Zustande stellt das Mucin ein weisses oder gelblich-graues Pulver dar. Feucht dagegen erhält man es als Flöckchen oder gelblich-weisse, zähe Klumpen oder Massen. Die Mucine reagieren sauer. Sie geben die Farbenreaktionen der Eiweissstoffe. In Wasser sind sie nicht löslich, können aber mit Wasser und möglichst wenig Alkali neutral reagierende Lösungen geben. Eine solche Lösung gerinnt beim Sieden nicht; bei Zimmertemperatur gibt sie mit Essigsäure einen im Überschusse des Fällungsmittels fast unlöslichen Niederschlag. Setzt man einer Mucinlösung 5—10 p. c. NaCl zu, so kann sie dann mit Essigsäure vorsichtig angesäuert werden, ohne einen Niederschlag zu geben. Eine solche angesäuerte Lösung wird von Gerbsäure reichlich gefällt; mit Ferrocyankalium gibt sie keinen Niederschlag, kann aber bei genügender Konzentration davon dickflüssig oder zähe werden. Eine neutrale Lösung von Mucinalkali wird von Alkohol bei Gegenwart von Neutralsalz gefällt; sie gibt auch mit mehreren Metallsalzen Niederschläge. Wird das Mucin mit verdünnter Salzsäure von etwa 2 p. c. im Wasserbade erwärmt, so wird die Flüssigkeit allmählich gelbbraun oder schwarzbraun und reduziert dann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit.

Darstellung.

Das in grösseren Mengen am leichtesten zu erhaltende Mucin, das Submaxillarismucin, kann auf folgende Weise rein erhalten werden. Das von Formelementen freie, möglichst wenig (von Blutfarbstoff) gefärbte, filtrierte Wasserextrakt der Drüse versetzt man mit so viel Salzsäure von 25 p. c., dass die Flüssigkeit 1,5 p. m. HCl enthält. Bei Zusatz von der Säure wird das Mucin dabei sogleich gefällt, löst sich aber bei Umrühren wieder auf. Wird diese saure

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

Flüssigkeit unmittelbar darauf mit 2—3 Vol. Wasser verdünnt, so scheidet sich das Mucin aus und kann durch neues Auflösen in Säure von 1,5 p. m., Verdünnung mit Wasser und Auswaschen damit gereinigt werden. Auf dieselbe Weise kann man auch das Mucin des Nabelstranges darstellen[1]. Sonst werden die Mucine im allgemeinen durch Ausfällung mit Essigsäure, wiederholtes Auflösen in verdünntem Kalkwasser oder Alkali und Fällung mit Essigsäure dargestellt. Zuletzt werden sie mit Alkohol und Äther behandelt. Für die Darstellung des Sputummucins war ein viel umständlicheres Verfahren notwendig (Fr. Müller).

Darstellung der Mucine.

2. **Mukoide** oder **Mucinoide.** Zu dieser Gruppe muss man bis auf weiteres alle diejenigen phosphorfreien Glykoproteide rechnen, die weder echte Mucine noch Chondroproteide sind, wenn sie auch untereinander ein so verschiedenartiges Verhalten zeigen, dass man recht wohl mehrere Untergruppen von Mukoiden unterscheiden könnte. Zu den Mukoiden gehören z. B. das Pseudomucin und das diesem verwandte Kolloid, das Ovomukoid und andere Stoffe, die ihrer Verschiedenartigkeit wegen am besten je für sich gesondert in den betreffenden Kapiteln abgehandelt werden.

Mukoide.

Hyalogene. Mit diesem Namen hat Krukenberg[2] eine Menge verschiedenartiger Stoffe bezeichnet, welche durch Folgendes charakterisiert sein sollen. Durch Einwirkung von Alkalien sollen sie — unter Abspaltung von Schwefel und etwas Stickstoff — in lösliche, von ihm *Hyaline* genannte, stickstoffhaltige Produkte sich umsetzen, welche bei weiterer Zersetzung reine Kohlehydrate liefern sollen. Innerhalb dieser Gruppe können also sehr verschiedenartige Substanzen Platz finden. Einige dieser Hyalogene scheinen unzweifelhaft Glykoproteide zu sein. Als solche verhalten sich das *Neossin*[3] in den essbaren chinesischen Schwalbennestern, die *Membranine*[4] der Descemetschen Haut und des Linsenkapsels und das *Spirographin*[5] in den Spirographishüllen. Andere dagegen, wie das *Hyalin*[6] der Echinococcusblasen, das *Onuphin*[7] in den Wohnröhren von Onuphis tubicola, scheinen keine Proteide zu sein. Zu den Hyalogenen können auch das sogenannte *Mucin der Holothurien*[8], das *Chondrosin*[9] der Gallertschwämme u. a. gerechnet werden. Da die verschiedenen, von Krukenberg als Hyalogene bezeichneten Stoffe sehr verschiedenartig sind, dürfte es von wenig Nutzen sein, sie zu einer besonderen Gruppe zusammen zu führen.

Hyalogene.

3. **Chondroproteide** sind solche Glykoproteide, die als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und eine kohlehydrathaltige Ätherschwefelsäure, die Chondroitinschwefelsäure liefern. Als Repräsentant dieser Gruppe ist in erster Linie zu nennen das im Knorpel vorkommende Chondromukoid. Zu derselben Gruppe gehört ferner, wie es scheint, das unter pathologischen Verhältnissen auftretende Amyloid. Wegen der eiweissfällenden Fähigkeit der Chondroitinschwefelsäure können auch unter Umständen aus dem Harne Verbindungen von dieser Säure

Chondroproteide.

---

1) Bisher ist dieses jedoch nicht (vom Verf.) so rein erhalten worden, dass die Analysen davon in die obige tabellarische Zusammenstellung aufgenommen werden konnten.

2) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1883 u. Zeitschr. f. Biologie. **22**.

3) Krukenberg, Zeitschr. f. Biologie. **22**.

4) C. Th. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

5) Krukenberg, Würzburg, Verhandl. 1883 und Zeitschr. f. Biologie. **22**.

6) A. Lücke, Virchows Arch. **19**, vergl. auch Krukenberg, Vergleichende physiol. Stud. Reih. 1 u. 2. 1881.

7) Schmiedeberg, Mitt. aus d. zool. Stat. zu Neapel. **3**. 1882. Zit. nach Hoppe-Seyler, Handb., 6. Aufl., S. 153.

8) Hilger, Pflügers Arch. **3**.

9) Krukenberg, Zeitschr. f. Biologie. **22**.

mit Eiweiss, die ebenfalls als Chondroproteide aufzufassen sind, ausgefällt werden.

Das Chondromukoid, das sogen. Sehnenmucin und das Osseomukoid haben ihr grösstes Interesse als Bestandteile des Knorpels, des Bindegewebes und der Knochen und aus dem Grunde sollen sowohl diese Stoffe wie ihr Spaltungsprodukt, die Chondroitinschwefelsäure, in einem folgenden Kapitel (10) abgehandelt werden. Dagegen dürfte das Amyloid, welches bisher immer mit den Proteinsubstanzen zusammen beschrieben wurde, hier passend seinen Platz finden. Chondromukoid.

Amyloid hat VIRCHOW eine unter pathologischen Verhältnissen in inneren Organen, wie Milz, Leber und Nieren als Infiltrationen und auf serösen Membranen als konzentrisch geschichtete Körnchen auftretende Proteinsubstanz genannt. Vielleicht kommt es auch als Bestandteil einiger Prostatasteine vor. Das in der Arterienwandung physiologisch vorkommende Chondroproteid soll nach KRAWKOW der Amyloidsubstanz jedenfalls sehr nahe verwandt, wenn nicht mit ihr identisch sein. Amyloid.

Die Reindarstellung des Amyloids ist erst in neuerer Zeit KRAWKOW einigermassen gelungen. Die von ihm dargestellten Präparate enthielten C 48,86 bis 50,38; H 6,65—7,02; N 13,79—14,07 und S 2,65—2,89 p. c. Phosphor kommt in der reinen Substanz nicht vor. Das Amyloid spaltet sich durch Alkalieinwirkung in Eiweiss und Chondroitinschwefelsäure (vergl. Kap. 10) und soll dementsprechend nach KRAWKOW eine feste, vielleicht esterartige Verbindung von dieser Säure mit Eiweiss sein. Nach MONÉRY[1]) soll dagegen das Amyloid phosphorhaltig sein. Die eiweissartige Komponente ist nach ihm eine Nukleinsubstanz und die andere Komponente soll nicht mit der Chondroitinschwefelsäure identisch sein. Zusammensetzung.

Das Amyloid ist eine amorphe, weisse, in Wasser, Alkohol, Äther, verdünnter Salzsäure und Essigsäure unlösliche Substanz. Von konzentrierter Salzsäure oder Alkalilauge wird das Amyloid gelöst und gleichzeitig zersetzt. Beim Sieden mit verdünnter Salzsäure liefert es Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz. Vom Magensafte wird es nach KRAWKOW, in Übereinstimmung mit den meisten älteren Angaben, nicht gelöst. Es wird aber dabei derart verändert, dass es in verdünntem Ammoniak löslich wird, während das genuine, typische Amyloid darin unlöslich ist. Das Amyloid gibt die Xanthoproteinsäurereaktion und die Reaktionen von MILLON und ADAMKIEWICZ. Eine wichtige Eigenschaft des Amyloids ist sein Verhalten gewissen Farbstoffen gegenüber. Es wird also von Jod rotbraun oder schmutzig violett, von Jod und Schwefelsäure violett oder blau, von Jodmethylanilin rot — besonders nach Zusatz von Essigsäure — und von Anilingrün rot gefärbt. Von diesen Farbenreaktionen sind diejenigen mit Anilinfarbstoffen die wichtigsten. Die Reaktion Eigenschaften und Reaktionen.

1) KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**, wo man auch die ältere Literatur findet; MONÉRY, Compt. rend. soc. biol. **54**.

mit Jod tritt weniger konstant auf und ist sehr von der physikalischen Beschaffenheit des Amyloids abhängig. Die Farbenreaktionen hängen von dem Chondroitinschwefelsäurekomponenten ab.

Die Darstellung des Amyloids geschieht nach KRAWKOW in folgender Weise. Die fein zerriebene Organmasse wird erst mit Wasser und darauf mit schwacher Ammoniaklösung erschöpft, wobei das Amyloid ungelöst zurückbleibt, während freie oder salzartig gebundene Chondroitinschwefelsäure nebst anderen Substanzen in Lösung geht. Der mit Wasser ausgewaschene Rückstand wird dann mehrere Tage bei 38 ° C der Pepsinverdauung ausgesetzt. Den Verdauungsrückstand löst man nach dem Auswaschen mit Salzsäure und Wasser in verdünntem Ammoniak, filtriert, fällt mit verdünnter Salzsäure wieder aus, löst nötigenfalls noch einmal in Ammoniak, fällt zum zweiten Male mit Salzsäure, wäscht mit Wasser aus, löst den Niederschlag in Barytwasser, wobei die Nukleine ungelöst zurückbleiben, fällt das Barytfiltrat mit Salzsäure und wäscht dann mit Wasser, Alkohol und Äther aus.

Darstellung des Amyloids.

Phosphoglykoproteide. Diese Gruppe umfasst die phosphorhaltigen Glykoproteide. Diese liefern als Spaltungsprodukte keine Xanthinstoffe (Nukleinbasen). Sie sind also keine Nukleoproteide und dürfen dementsprechend weder mit den Glykonukleoproteiden (Nukleoglykoproteiden) zu einer Gruppe zusammengeführt, noch mit ihnen verwechselt werden. Bei der Pepsinverdauung können sie wie einige Nukleoalbumine ein Pseudonuklein liefern, unterscheiden sich aber von den Nukleoalbuminen dadurch, dass sie beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz geben. Von den Glykonukleoproteiden unterscheiden sie sich dadurch, dass sie, wie oben bemerkt, keine Xanthinstoffe (Nukleinbasen) liefern.

Phosphoglykoproteide.

Es sind bisher nur zwei phosphorhaltige Glykoproteide bekannt, in erster Linie das in Karpfeneiern vorkommende, von WALTER [1]) näher studierte *Ichthulin*, welches eine Zeitlang als ein Vitellin aufgefasst wurde. Das Ichthulin hat die Zusammensetzung C 53,52; H 7,71; N 15,64; S 0,41; P 0,43; Fe 0,10 p. c. Den Löslichkeitsverhältnissen nach ähnelt es einem Globulin. Aus dem Paranuklein des Ichthulins stellte WALTER eine reduzierende Substanz dar, die mit Phenylhydrazin eine gut kristallisierende Verbindung gab.

Ichthulin.

Ein anderes Phosphoglykoproteid ist das vom Verf. [2]) aus der Eiweissdrüse von Helix Pomatia isolierte *Helicoproteid*. Es hat die Zusammensetzung C 46,99; H 6,78; N 6,08; S 0,62; P 0,47 p. c. Durch Alkalieinwirkung kann ein gummiähnliches, links drehendes Kohlehydrat, *tierisches Sinistrin* abgespalten werden. Beim Sieden mit einer Säure liefert es eine rechtsdrehende reduzierende Substanz.

Helicoproteid.

Zu dieser Gruppe gehört wahrscheinlich auch ein von SCHULZ und DITTHORN [3]) in der Eiweissdrüse des Frosches gefundenes Proteid, welches nicht Glukosamin, sondern Galaktosamin gibt.

Nukleoproteide. Mit diesem Namen hat man zu bezeichnen diejenigen Proteide, die bei der Pepsinverdauung echtes Nuklein (vergl. Kap. 5 über die Zelle) und beim Behandeln mit verdünnter Alkalilauge als nächste Spaltungsprodukte Eiweiss und Nukleinsäure geben.

Die Nukleoproteide scheinen in dem Tierkörper weit verbreitet zu sein. Sie kommen hauptsächlich in den Zellkernen, wie es scheint aber auch oft in dem Protoplasma der Zellen vor. Durch den Zerfall der Zellen können sie in die tierischen Flüssigkeiten übergehen und man hat auch Nukleoproteide in dem Blutserum und anderen Flüssigkeiten gefunden.

Nukleoproteide.

Die Nukleoproteide können aufgefasst werden als Verbindungen von einem Eiweisskörper mit einer Seitengruppe, welche von KOSSEL als prosthetische

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.
2) HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **36**.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

Gruppe bezeichnet wird. Diese Seitenkette, welche den Phosphor enthält, kann durch Alkalieinwirkung als Nukleinsäure (vergl. Kap. 5) abgespalten werden. Da es nun mehrere Nukleinsäuren gibt, muss es folglich je nach der Art der mit dem Eiweiss verbundenen Nukleinsäure auch mehrere verschiedenartige Nukleoproteide geben. Einige Nukleinsäuren enthalten einen leicht abspaltbaren Zucker (Pentose oder Hexose), andere dagegen nicht. Im ersteren Falle erhält man aus dem entsprechenden Nukleoproteide durch Sieden mit verdünnter Mineralsäure einen reduzierenden Zucker, was in letzterem Falle nicht gelingt. Diesem verschiedenen Verhalten entsprechend kann man auch als eine besondere Untergruppe der Nukleoproteide die Glykonukleoproteide oder Nukleoglykoproteide abtrennen. Derartige Glykonukleoproteide, namentlich solche, welche Pentose enthalten, kommen in den Hefezellen und weit verbreitet im Tierkörper vor (BLUMENTHAL, GRUND[1]). Nukleoproteide.

Die nativen Nukleoproteide haben einen wechselnden, meistens nicht sehr hohen Gehalt an Phosphor, der in den von HALLIBURTON[2]) untersuchten Nukleoproteiden zwischen 0,5 und 1,6 p. c. schwankte. Durch Erhitzen seiner Lösung wie durch Einwirkung von verdünnten Säuren findet eine Denaturierung des Proteides statt und hierbei entstehen eiweissärmere aber phosphorreichere Nukleoproteide von stärker saurem Charakter. Die nativen Nukleoproteide sind in Wasser nicht lösliche schwache Säuren, deren in Wasser lösliche Alkaliverbindungen, soweit sie bisher untersucht sind, beim Erhitzen der Lösung unter Abspaltung von geronnenem Eiweiss und in Lösung bleibendem, phosphorreicherem Nukleoproteid sich spalten. Bei der Pepsinverdauung liefern sie sogenanntes echtes Nuklein, welches ebenfalls ein eiweissärmeres Nukleoproteid ist. Aus der Verbindung mit Alkali kann das Proteid mit Essigsäure ausgefällt werden und der Niederschlag löst sich mehr oder weniger schwer, bisweilen fast gar nicht in einem Überschuss der Säure. Hierdurch kann eine Verwechselung mit Nukleoalbuminen und auch mit Mucinsubstanzen geschehen. Diese Verwechselung vermeidet man in der Weise, dass man einige Zeit mit verdünnter Schwefelsäure im Wasserbade erwärmt, die siedend heisse Flüssigkeit mit Barythydrat beinahe neutralisiert, möglichst rasch siedend heiss filtriert, das Filtrat mit Ammoniak übersättigt und dann nach dem Erkalten (wobei eine etwa aus Guanin bestehende Fällung abfiltriert und gesondert untersucht wird) mit ammoniakalischer Silberlösung auf Xanthinkörper prüft. Ein etwa entstehender Niederschlag wird nach dem im Kap. 5 angegebenen Verfahren näher untersucht. Die Nukleoproteide geben die Farbenreaktionen des Eiweisses, sind aber, soweit man sie bisher untersucht hat, nicht links- sondern rechtsdrehend (GAMGEE und JONES)[3]). Eigenschaften.

Die Eigenschaften der verschiedenen Nukleoproteide sollen in den betreffenden Kapiteln näher besprochen werden.

1) BLUMENTHAL, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und Zeitschr. f. klin. Med. 34; GRUND, Zeitschr. f. physiol. Chem. 35. Vergl. auch BENDIX u. EBSTEIN, Zeitschr. f. allgem. Phys. 2.

2) Journ. of Physiol. 18.

3) HOFMEISTERS Beitr. 4.

III. Albumoide oder Albuminoide.

Unter diesem Namen fasst man als eine besondere Hauptgruppe alle diejenigen Proteinstoffe zusammen, welche nicht gut irgend einer der obigen zwei Hauptgruppen zugerechnet werden können, obgleich sie untereinander wesentlich verschieden sind und in chemischer Hinsicht keine durchgreifenden Unterschiede von den eigentlichen Eiweissstoffen zeigen. Die meisten und wichtigsten der dieser Gruppe angehörenden Stoffe sind wichtige Bestandteile des tierischen Gerüstes oder der tierischen Hautgebilde. Sie kommen im allgemeinen in ungelöstem Zustande im Organismus vor und sie sind in den meisten Fällen durch eine grosse Resistenz gegen die eiweisslösenden Reagenzien oder gegen chemische Agenzien im allgemeinen ausgezeichnet.

Albuminoide.

Die Keratingruppe. Keratin hat man den Hauptbestandteil der Horngewebe, der Epidermis, der Haare, Wolle, Nägel, Hufe, Hörner, Federn, des Schildpatts u. s. w. genannt. Keratin findet sich auch als Neurokeratin (KÜHNE) in Gehirn und Nerven. Die Schalenhaut des Hühnereies scheint aus Keratin zu bestehen und nach NEUMEISTER[1]) gehört die organische Grundsubstanz der Eierschalen verschiedener Wirbeltiere in den meisten Fällen der Keratingruppe an.

Keratine.

Wie es scheint, gibt es mehrere Keratine, welche eine Gruppe von Stoffen bilden. Dieser Umstand, wie auch die Schwierigkeit das Keratin aus den Geweben in reinem Zustande ohne teilweise Zersetzung zu isolieren, dürfte eine genügende Erklärung für die Schwankungen der gefundenen elementären Zusammensetzung abgeben. Es werden hier als Beispiele die Analysen einiger keratinreichen Gewebe und Keratine angeführt[2]).

	C	H	N	S	O	
Menschenhaare .	50,65	6,36	17,14	5,00	20,85	(v. LAAR.)
Nägel	51,00	6,94	17,51	2,80	21,85	(MULDER.)
Neurokeratin . .	56,11—58,45	7,26—8,02	11,46—14,32	1,63—2,24	—	(KÜHNE.)
Horn (Mittelzahl)	50,86	6,94	—	3,20	—	(HORBACZEWSKI.)
Schildpatt . . .	54,89	6,56	16,77	2,22	19,56	(MULDER.)
Schalenhaut . .	49,78	6,94	16,43	4,25	22,90	(LINDVALL.)

Schwefel der Keratinsubstanzen.

Der Schwefel, über dessen Menge in verschiedenen Keratinsubstanzen Bestimmungen von P. MOHR[3]) vorliegen, ist wenigstens zum allergrössten Teil locker gebunden und seine Hauptmasse tritt bei Einwirkung von Alkalien (als Schwefelalkali), ein Teil sogar beim Sieden mit Wasser aus. Es können auch Kämme von Blei nach längerem Benutzen durch Einwirkung von dem Schwefel der Haare schwarz gefärbt werden. Beim Erhitzen mit Wasser in zugeschmolzenen Röhren auf 150° C oder höhere Temperatur löst sich das Keratin unter Frei-

1) KÜHNE u. EWALD, Verhandl. d. naturhist.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, ferner KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie. **26**, NEUMEISTER ebenda **31**.

2) v. LAAR, Annal. d. Chem. u. Pharm. **45**; MULDER, Versuch einer allgem. physiol. Chem. Braunschweig 1844—51; KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie **26**; HORBACZEWSKI, vergl. DRECHSEL in LADENBURGS Handwörterbuch d. Chem. **3**; LINDVALL, MALYS Jahresber. 1881.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

werden von Schwefelwasserstoff oder Merkaptan (BAUER) und die Lösung enthält albumoseähnliche Substanzen (KRUKENBERG), von BAUER[1]) „Atmidkeratin“ und „Atmidkeratose“ genannt. In Alkalien kann das Keratin, besonders in der Wärme, gelöst werden und es entstehen dabei nebst Schwefelalkali ebenfalls Albumosesubstanzen.

Ausser den schon früher aus Hornsubstanzen isolierten Spaltungsprodukten, Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Arginin und Lysin, haben FISCHER und DÖRPINGHAUS[2]) als neue: Glykokoll, Alanin, α-Aminoisovaleriansäure, α-Pyrrolidinkarbonsäure, Serin, Phenylalanin und Pyrrolidonkarbonsäure (sekundär aus Glutaminsäure entstanden) erhalten. Als schwefelhaltiges Spaltungsprodukt glaubte EMMERLING Cystin gefunden zu haben, aber erst K. MÖRNER[3]) ist es in neuerer Zeit gelungen, das unzweifelhafte und reichliche Vorkommen dieses Spaltungsproduktes ganz sicher zu beweisen. MÖRNER erhielt aus Rinderhorn, Menschenhaaren und Schalenhaut des Hühnereies bezw. 6,8; 13,92 und 7,62 p. c. Cystin, auf Trockensubstanz berechnet. Aus der Menge des durch Alkali abspaltbaren Schwefels schliesst er, dass wenigstens in Rinderhorn und Menschenhaaren aller Schwefel als Cystin vorkommen kann. SUTER und nach ihm FRIEDMANN[4]) haben als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen α-Thiomilchsäure erhalten. Der letztere konnte auch unter den Spaltungsprodukten der Wolle Thioglykolsäure wahrscheinlich machen. Spaltungsprodukte.

In dem Tierreiche kommen Stoffe vor, die gewissermassen Zwischenstufen zwischen koaguliertem Eiweiss und Keratin darstellen. Ein solcher Stoff ist das von C. TH. MÖRNER[5]) in dem Trachealknorpel nachgewiesene Albumoid, welches ein netzförmiges Balkengewebe darstellt. Durch ihren Gehalt an bleischwärzendem Schwefel und ihre Löslichkeitsverhältnisse steht diese Substanz den Keratinen nahe, während sie durch Löslichkeit in Magensaft dem Eiweiss näher steht. Eine andere, noch mehr keratinähnliche Substanz ist die, welche die Hornschicht in dem Muskelmagen der Vögel bildet. Diese Substanz ist nach J. HEDENIUS[6]) unlöslich in Magensaft und Pankreassaft und verhält sich im grossen und ganzen wie Keratin. Sie enthält aber nur 1 p. c. Schwefel und gibt bei ihrer Zersetzung neben viel Leucin nur äusserst wenig Tyrosin. Keratinähnliche Substanzen.

Das Keratin ist amorph oder hat die Form der zu seiner Darstellung verwendeten Gewebe. Beim Erhitzen wird es zersetzt und entwickelt einen Geruch nach verbranntem Horn. In Wasser, Alkohol oder Äther ist es unlöslich. Beim Erhitzen mit Wasser auf 150—200° C wird es gelöst. Ebenso löst es sich allmählich in Alkalilauge, besonders beim Erwärmen. Von künstlichem Eigenschaften des Keratins.

1) KRUKENBERG, Unters. über d. chem. Bau d. Eiweisskörper. Sitzungsber. der Jenaischen Gesellsch. f. Med. u. Naturwissensch. 1886; BAUER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, wo man auch die ältere Literatur findet.
3) MÖRNER ebenda **34**; EMMERLING, Ref. in Chemiker-Zeitg. Nr. 80, 1894.
4) SUTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beitr. **2**.
5) Vergl. MALYS Jahresber. **18**.
6) Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

Magensafte oder von Trypsinlösung wird es nicht gelöst. Das Keratin gibt die Xanthoproteinsäurereaktion wie auch die MILLONsche Reaktion (wenn auch nicht immer ganz typisch).

Darstellung des Keratins.

Zur Darstellung des Keratins behandelt man die fein zerteilten Horngebilde erst mit siedendem Wasser, dann nacheinander mit verdünnter Säure, Pepsinchlorwasserstoffsäure und alkalischer Trypsinlösung und zuletzt mit Wasser, Alkohol und Äther.

Elastin.

Elastin kommt in dem Bindegewebe höherer Tiere, bisweilen in so reichlicher Menge vor, dass es ein besonderes Gewebe bildet. Am reichlichsten findet es sich in dem Nackenbande (Ligamentum nuchae).

Das Elastin ist früher allgemein als eine schwefelfreie Substanz betrachtet worden. Nach den Untersuchungen von CHITTENDEN und HART war es indessen fraglich, ob nicht das Elastin etwas Schwefel enthält, welcher bei der Reindarstellung infolge der Alkalieinwirkung austritt. H. SCHWARZ hat in der Tat nach einer anderen Methode aus der Aorta ein schwefelhaltiges Elastin dargestellt, dessen Schwefel durch Alkalieinwirkung ohne Änderung der Eigenschaften des Elastins entfernt werden konnte, und in der jüngsten Zeit haben auch ZOJA, HEDIN und BERGH, RICHARD und GIES[1]) das Elastin schwefelhaltig gefunden. Die Analysen von Elastin (1. und 2. aus Lig. nuchae, 3. aus Aorta) haben folgende Zahlen ergeben, die untereinander gute Übereinstimmung zeigen.

Zusammensetzung.

	C	H	N	S	O	
1.	54,32	6,99	16,75	—	21,94	(HORBACZEWSKI[2])
2.	54,24	7,27	16,70	—	21,79	(CHITTENDEN u. HART)
3.	53,96	7,03	16,67	0,38	—	(H. SCHWARZ).

ZOJA fand in dem Elastin 0,276 p. c. Schwefel und 16,96 p. c. Stickstoff. HEDIN und BERGH fanden in dem Aortaelastin, je nachdem es nach der Methode von HORBACZEWSKI oder SCHWARZ dargestellt worden, etwas abweichende Werte für den Stickstoffgehalt, nämlich beziehungsweise 15,44 und 14,67 p. c. Der Gehalt an Schwefel war 0,55 bezw. 0,66 p. c. RICHARD und GIES fanden in dem Elastin 0,14 p. c. Schwefel und 16,87 p. c. Stickstoff.

Spaltungsprodukte.

Als hydrolytische Spaltungsprodukte des Elastins hat man reichlich Leucin, aber nur sehr wenig Tyrosin, etwas Glykokoll und vielleicht Aminovaleriansäure, aber keine Asparagin- oder Glutaminsäure erhalten. Die drei Hexonbasen hat man erhalten, aber in so geringer Menge, dass der Basenstickstoff nur 3,34 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt (RICHARD und GIES). Dieser Umstand und der sehr niedrige Schwefelgehalt machen es fraglich, ob das Elastin ein einheitlicher Stoff ist.

Bei der Fäulnis durch anaërobe Mikroorganismen fand ZOJA als Zersetzungsprodukte Kohlensäure, Wasserstoff, Sumpfgas, Merkaptan, Buttersäure, Valeriansäure, Ammoniak und mit Wahrscheinlichkeit auch Phenylpropionsäure

---

1) CHITTENDEN u. HART, Zeitschr. f. Biolog. 25; SCHWARZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18; ZOJA ebenda 23; BERGH ebenda 25; HEDIN ebenda; RICHARD und GIES, Amer. Journ. of Physiol. 7.

2) HORBACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6.

und aromatische Oxysäuren. Indol und Skatol hat man bei der Fäulnis nicht gefunden [1]), während SCHWARZ dagegen aus dem Aortaelastin durch Schmelzen mit Kali Indol, Skatol, Benzol und Phenole erhielt. Beim Erhitzen mit Wasser in geschlossenen Gefässen, beim Sieden mit verdünnter Säure oder bei der Einwirkung von proteolytischen Enzymen löst sich das Elastin und spaltet sich in zwei Hauptprodukte, von HORBACZEWSKI Hemielastin und Elastinpepton genannt. Nach CHITTENDEN und HART entsprechen diese Produkte zwei Albumosen, von ihnen als Proto- bezw. Deuteroelastose bezeichnet. Die erstere ist in kaltem Wasser löslich und scheidet sich beim Erwärmen aus, ihre Lösung wird von Mineralsäuren wie auch von Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt. Die wässerige Lösung der letzteren wird beim Erwärmen nicht getrübt und wird von den oben genannten Reagenzien nicht gefällt. Nach RICHARD und GIES werden Elastosen, namentlich Proto-Elastosen, und echtes Pepton, letzteres nur in geringer Menge, gebildet. Spaltungsprodukte.

Das reine Elastin ist trocken ein gelblich-weisses Pulver; in feuchtem Zustande wird es als gelblich-weisse Fasern oder Häute erhalten. Es ist unlöslich in Wasser, Alkohol oder Äther und zeigt eine grosse Resistenz gegen die Einwirkung chemischer Agenzien. Von starker Alkalilauge wird es bei Zimmertemperatur nicht und im Sieden nur langsam gelöst. Von kalter konzentrierter Schwefelsäure wird es sehr langsam angegriffen, von starker Salpetersäure wird es beim Erwärmen verhältnismässig leicht gelöst. Zu kalter, konzentrierter Salzsäure verhält sich Elastin verschiedener Abstammung etwas verschieden, indem das Aortaelastin darin leicht, das Elastin des Lig. nuchae, wenigstens von alten Tieren, schwer löslich ist. Von warmer konzentrierter Salzsäure wird das Elastin leichter gelöst. Das Elastin gibt die Xanthoprotein- und die MILLONsche Reaktion. Eigenschaften des Elastins.

Infolge seiner Resistenz gegen chemische Reagenzien stellt man das Elastin (bisher am öftesten aus Lig. nuchae) in folgender Weise dar. Man kocht erst mit Wasser, dann mit Kalilauge von 1 p. c., dann wieder mit Wasser und darnach mit Essigsäure aus. Den Rückstand behandelt man mit kalter 5 p. c.-iger Salzsäure während 24 Stunden, wäscht genau mit Wasser aus, kocht wieder mit Wasser und behandelt dann mit Alkohol und Äther. Darstellung.

Bezüglich der von SCHWARZ, RICHARD und GIES angewandten, etwas abweichenden Methoden wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen.

Kollagen oder leimgebende Substanz kommt bei den Wirbeltieren sehr verbreitet vor. Auch das Fleisch der Cephalopoden soll Kollagen enthalten [2]). Das Kollagen ist der Hauptbestandteil der Bindegewebsfibrillen und (als Ossein) der organischen Substanz des Knochengewebes. In dem Knorpelgewebe kommt es auch als die eigentliche Grundsubstanz vor, findet sich aber hier mit anderen Substanzen in einem Gemenge, welches früher Chondrigen genannt wurde. Das Kollagen verschiedener Gewebe hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung und es dürfte anscheinend mehrere Kollagene geben. Kollagen.

1) Vergl. WÄLCHLI, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **17**.
2) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 97.

Bei anhaltendem Kochen mit Wasser, leichter bei Gegenwart von ein wenig Säure, geht das Kollagen in Leim über. Umgekehrt soll der Leim durch Erhitzen auf 130° C in Kollagen zurückverwandelt werden können (HOFMEISTER)[1]. Dieses letztere könnte also als das Anhydrid des Leimes betrachtet werden. Das Kollagen und der Leim haben etwa dieselbe Zusammensetzung[2].

Kollagen.

	C	H	N	S	O	
Kollagen	50,75	6,47	17,86	24,92		(HOFMEISTER)
Käufliche Gelatine	49,38	6,8	17,97	0,7	25,13	(CHITTENTEN)
Glutin aus Sehnen	50,11	6,56	17,81	0,26	25,26	(VAN NAME)
Glutin aus Ligament	50,49	6,71	17,90	0,57	24,33	(RICHARD und GIES)
Fischleim (Hausenblase)	48,69	6,76	17,68			(FAUST).

Zusammensetzung.

Glutine verschiedener Herkunft zeigen also eine etwas abweichende Zusammensetzung, was auf das Vorkommen verschiedener Kollagene hinzudeuten scheint. Ob der etwas wechselnde Gehalt an Schwefel von der Verunreinigung mit einer schwefelreicheren Substanz oder von einer Abspaltung locker gebundenen Schwefels während der Reinigung herrührt, ist schwer zu sagen. C. MÖRNER[3] hat ohne eingreifende Reinigungsprozeduren einen ganz typischen Leim mit nur 0,2 p. c. Schwefel erhalten.

Spaltungsprodukte.

Die Zersetzungsprodukte des Kollagens sind dieselben wie die des Leimes. Ausser den von früheren Forschern gefundenen hydrolytischen Spaltungsprodukten, Leucin, Glykokoll, Asparagin- und Glutaminsäure, erhielten E. FISCHER und Mitarbeiter[4] Alanin, Phenylalanin und α-Pyrrolidinkarbonsäure. Der Leim gibt kein Tyrosin, aber viel (nach E. FISCHER 16,5 p. c.) Glykokoll, welches infolgedessen und seines süssen Geschmackes wegen den Namen Leimzucker erhalten hat. Der Leim liefert viel basischen Stickstoff, nach HAUSMANN[5] 35,83 p. c. des Gesamtstickstoffes. DRECHSEL und FISCHER fanden Lysin, HEDIN, KOSSEL und KUTSCHER[6] auch Arginin, letzteres in einer Menge von 9,3 p. c. (KOSSEL und KUTSCHER). Bei der Fäulnis gibt der Leim weder Tyrosin noch Indol oder Skatol. Dagegen gibt er nach SELITRENNY[7] dabei Phenylpropionsäure und Phenylessigsäure. Die aromatische Gruppe im Leim ist also, was direkt von FISCHER (vergl. oben) und auch von SPIRO[8] gezeigt worden ist, durch das Phenylalanin repräsentiert.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 2.

2) HOFMEISTER l. c.; CHITTENDEN u. SOLLEY, Journ. of Physiol. 12; VAN NAME, Journ. of exper. Med. 2, zit. nach Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 308; RICHARD u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 8; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 41.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

4) E. FISCHER, LEVENE u. ADERS ebenda 35. Bezüglich älterer Untersuchungen vergl. man O. COHNHEIM, Chemie der Eiweisskörper.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. 27.

6) DRECHSEL, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1891; HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda 31.

7) Monatsheft. f. Chem. 10.

8) HOFMEISTERS Beitr. 1.

Das Kollagen ist unlöslich in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien, quillt aber in verdünnten Säuren auf. Bei anhaltendem Sieden mit Wasser geht es in Leim über. Von Magensaft wird es gelöst und ebenso löst es sich in Pankreassaft (Trypsinlösung), wenn es vorher mit Säure behandelt oder mit Wasser über + 70° C erhitzt worden[1]. Bei der Einwirkung von Eisenvitriol, Sublimat oder Gerbsäure schrumpft es stark. Das mit diesen Stoffen behandelte Kollagen fault nicht, und die Gerbsäure ist deshalb auch von grosser Bedeutung für die Herstellung von Leder. Eigenschaften des Kollagens.

Der **Leim**, auch Glutin oder Colla genannt, ist farblos, amorph, in dünneren Schichten durchsichtig. In kaltem Wasser quillt er auf, ohne sich zu lösen. In warmem Wasser löst er sich zu einer klebrigen Flüssigkeit, welche bei genügender Konzentration beim Erkalten erstarrt. Wie PAULI und RONA[2] des näheren gezeigt haben, können verschiedene Stoffe hierbei eine wesentlich verschiedene Einwirkung auf den Erstarrungspunkt einer Leimlösung ausüben, indem einige, wie Sulfate, Citrate, Acetate und Glycerin, denselben erhöhen, andere dagegen, wie Chloride, Chlorate, Bromide, Alkohol und Harnstoff, ihn herabsetzen. Eigenschaften.

Leimlösungen werden nicht beim Sieden, nicht von Mineralsäuren, Essigsäure, Alaun, Bleiessig oder Metallsalzen im allgemeinen gefällt. Von gelbem Blutlaugensalz kann eine mit Essigsäure angesäuerte Leimlösung bei vorsichtiger und richtiger Arbeit gefällt werden. Leimlösungen werden ferner gefällt von Gerbsäure bei Gegenwart von Salz, von Essigsäure und Kochsalz in Substanz, Quecksilberchlorid bei Gegenwart von HCl und NaCl, Metaphosphorsäure, Phosphormolybdänsäure bei Gegenwart von Säure und endlich auch von Alkohol, besonders wenn Neutralsalze zugegen sind. Leimlösungen diffundieren nicht. Der Leim gibt die Biuretreaktion, nicht aber die Reaktion von ADAMKIEWICZ. Die MILLONsche Reaktion und die Xanthoproteinsäurereaktion gibt er gewöhnlich so schwach, dass man dieselben von einer Verunreinigung mit Eiweiss hat herleiten wollen. Nach C. MÖRNER gibt auch der reinste Leim eine schöne MILLONsche Reaktion, wenn man nicht zu viel Reagens zusetzt; widrigenfalls erhält man keine oder eine nur schwache Reaktion. Eigenschaften und Reaktionen des Leimes.

Bei genügend anhaltendem Kochen mit Wasser geht das Glutin erst in eine nicht gelatinierende Modifikation, von NASSE β-Glutin genannt, über. Nach NASSE und KRÜGER geht dabei die spezifische Drehung beträchtlich herunter, von — 167,5 auf etwa — 136°[3]. Bei noch länger fortgesetztem Kochen mit Wasser, besonders leicht bei Gegenwart von verdünnter Säure, wie auch bei der Verdauung mit Magensaft oder Trypsinlösung entstehen aus dem Leime Leimalbumosen, sogenannte Gelatosen, und Leimpeptone, die mehr oder weniger leicht diffundieren. Gelatosen.

1) KÜHNE u. EWALD, Verh. d. Naturhist. Med. Vereins in Heidelberg 1877, **1**.

2) HOFMEISTERS Beitr. **2**.

3) NASSE u. KRÜGER, MALYS Jahresber. **19**, S. 29; Über die Drehung des β-Glutins vergl. man FRAMM, PFLÜGERS Arch. **68**.

Nach HOFMEISTER entstehen zwei neue Stoffe, das Semiglutin und Hemicollin. Das erstere ist unlöslich in Alkohol von 70—80 p. c. und wird von Platinchlorid gefällt. Das letztere, welches von Platinchlorid nicht gefällt wird, löst sich in Alkohol. CHITTENDEN und SOLLEY[1]) haben ausser etwas echtem Pepton eine Proto- und eine Deuterogelatose sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung erhalten. Die elementäre Zusammensetzung dieser Gelatosen unterscheidet sich nicht wesentlich von der des Leimes.

Gelatosen und Leimpeptone.

Nach LEVENE[2]) liefern sowohl die Proto- wie die Deuterogelatosen eine etwas grössere Menge, bis zu 20,3 p. c., Glykokoll als der Leim selbst. Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure auf Leim hat PAAL[3]) Chlorhydrate von Gelatinepeptonen dargestellt. Diese Salze waren teils in Äthyl und Methylalkohol löslich und teils darin unlöslich. Die aus den Salzen isolierten Peptone hatten einen etwas niedrigeren Kohlenstoff- und etwas höheren Wasserstoffgehalt als das Glutin, was für eine Hydratation spricht. Das Molekulargewicht der Gelatinepeptone bestimmte PAAL nach der RAOULTschen Gefriermethode zu 200 bis 352, während er für das Glutin Zahlen von 878—950 fand. Von dem allergrössten Interesse sind jedoch die von SIEGFRIED und seinen Schülern SCHEERMESSER[4]) und KRÜGER isolierten Glutinpeptone, die schon in dem Vorigen erwähnt worden sind.

Gelatinepeptone.

Das Kollagen kann (von Mukoid verunreinigt) aus Knochen durch Extraktion mit Salzsäure (welche die Knochenerde löst) und sorgfältiges Auswaschen der Säure mit Wasser gewonnen werden. Aus Sehnen erhält man es durch Auslaugen mit Kalkwasser oder verdünnter Alkalilauge (welche das Eiweiss und „Mucin“ lösen) und gründliches Auswaschen mit Wasser. Leim erhält man dagegen durch Kochen von Kollagen mit Wasser. Die feinste käufliche Gelatine enthält regelmässig ein wenig Eiweiss, welches man in der Weise zu entfernen versucht, dass man die fein zerschnittene Gelatine in kaltem Wasser aufquellen lässt und mit genügend häufig gewechseltem Wasser längere Zeit auswäscht. Man löst darauf in warmem Wasser und fällt mit Alkohol.

Darstellung von Kollagen und Leim.

Man kann auch nach dem Vorgange VAN NAMES das Kollagen durch Verdauung mit einer alkalischen Trypsinlösung reinigen oder nach C. MÖRNER die Gelatine tagelang mit Kalilauge von 1—5 p. m. extrahieren, um alles Eiweiss zu entfernen. Der Leim ändert hierdurch seine typischen Eigenschaften nicht.

Das Chondrin oder Knorpelleim ist nur ein Gemenge von Glutin mit den spezifischen Bestandteilen des Knorpels und deren Umwandlungsprodukten.

Das **Retikulin.** Das Stützgewebe der Lymphdrüsen enthält eine Art von Fasern, die von MALL auch in Milz, Darmmukosa, Leber, Nieren und den Luftbläschen der Lunge aufgefunden worden sind. Diese Fasern bestehen aus einer besonderen Substanz, dem von SIEGFRIED[5]) näher untersuchten Retikulin.

Retikulin.

Das Retikulin hat folgende Zusammensetzung: C 52,88; H 6,97; N 15,63;

1) HOFMEISTER l. c.; CHITTENDEN u. SOLLY l. c.

2) LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **25**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**; KRÜGER l. c.

5) MALL, Abhandl. d. Math. phys. Klasse d. Kgl. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1891; SIEGFRIED, Über die chem. Eigensch. des retik. Gew. Habil.-Schrift Leipzig 1892.

S 1,88; P 0,34; Asche 2,27. Der Phosphor soll in organischer Bindung vorkommen. Bei der Spaltung mit Salzsäure liefert es kein Tyrosin. Dagegen liefert es Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Lysin, Arginin und Aminovaleriansäure. Durch andauerndes Kochen mit Wasser, noch leichter mit verdünntem Alkali, wird es zu einer von Essigsäure fällbaren Substanz gelöst und dabei spaltet sich der Phosphor ab. Retikulin.

Das Retikulin ist unlöslich in Wasser, Alkohol, Äther, Kalkwasser, kohlensaurem Natron und verdünnten Mineralsäuren. Von verdünnter Natronlauge wird es bei gewöhnlicher Temperatur erst nach Wochen gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsin lösen es nicht. Es gibt die Biuret-, Xantoprotein- und ADAMKIEWICZsche Reaktion, nicht aber die MILLONsche. Eigenschaften.

Nach CH. TEBB soll das Retikulin nur ein etwas verändertes, unreines Kollagen sein, was indessen von SIEGFRIED[1]) bestritten wird.

Das Retikulin stellte SIEGFRIED in folgender Weise dar. Darmmukosa wurde mit Trypsin und Alkali verdaut. Der Rückstand wurde ausgewaschen, mit Äther extrahiert, von neuem mit Trypsin verdaut und mit Alkohol-Äther behandelt. Durch vorsichtiges Kochen mit Wasser entfernte er dann vorhandenes Kollagen, welches entweder als Beimengung oder als eine Verbindung mit Retikulin sich vorfindet. Der vollständig ausgekochte Rückstand besteht aus Retikulin. Darstellung.

Ichthylepidin nennt C. MÖRNER[2]) eine organische Substanz, die neben Kollagen in den Fischschuppen vorkommt und etwa $^1/_5$ der organischen Grundsubstanz derselben beträgt. Das Ichthylepidin, mit 15,9 p. c. Stickstoff und 1,1 p. c. Schwefel, steht durch seine Eigenschaften dem Elastin ziemlich nahe. Es ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser wie auch in verdünnten Säuren und Alkalien bei Zimmertemperatur. Beim Sieden wird es davon gelöst. Pepsinchlorwasserstoffsäure wie auch eine alkalische Trypsinlösung lösen es ebenfalls. Es gibt schön die MILLONsche Reaktion, die Xanthoproteinsäure- und die Biuretreaktion. Wenigstens ein Teil des Schwefels spaltet sich durch Alkalieinwirkung ab. Ichthylepidin.

Skeletine hat KRUKENBERG[3]) eine Anzahl stickstoffhaltiger Substanzen genannt, die bei verschiedenen Klassen der Wirbellosen die Grundlage der Stütz- oder Deckgebilde darstellen. Diese Stoffe sind: *Chitin*, *Spongin*, *Conchiolin*, *Kornein* und *Fibroin* (Seide). Von diesen gehört das Chitin nicht zu den Proteinsubstanzen und das Fibroin (die Seide) ist wohl kaum als ein Skeletin zu betrachten. Hier können nur diejenigen sogenannten Skeletine besprochen werden, die wirklich der Proteingruppe angehören. Skeletine.

Das **Spongin** stellt die Hauptmasse des Badeschwammes dar. Es gibt keinen Leim. Beim Sieden mit Säuren gibt es nach früheren Angaben Leucin und Glykokoll aber kein Tyrosin. ZALOCOSTAS hat indessen auch Tyrosin und ausserdem Butalanin und Glykalanin ($C_5H_{12}N_2O_4$) erhalten. Nachdem schon HUNDESHAGEN das Vorkommen von Jod und Brom in organischer Bindung in verschiedenen Hornschwämmen gezeigt und das jodhaltige Albumoid als *Jodospongin* bezeichnet hatte, ist später von HARNACK[4]) aus dem Badeschwamme durch Spaltung mit Mineralsäuren ein Jodospongin mit gegen 9 p. c. Jod und 4,5 p. c. Schwefel isoliert worden. Das **Conchiolin** findet sich in den Schalen von Muscheln und Schnecken wie auch in den Eierschalen derselben Tiere. Es gibt nach WETZEL[5]) Glykokoll, Leucin und reichlich Spongin, Conchiolin, Byssus, Kornein.

1) TEBB, Journ. of Physiol. **27**; SIEGFRIED ebenda **28**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **37**. Vergl. auch GREEN u. TOWER ebenda **35**.

3) Grundzüge einer vergl. Physiol. d. tier. Gerüstsubst. Heidelb. 1885.

4) ZALOCOSTAS, Compt. rend. **107**; HUNDESHAGEN, MALYs Jahresber. **25**, S. 394; HARNACK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

5) Ebenda **29** und Zentralbl. f. Physiol. **13**, S. 113.

Tyrosin. Die Menge des Diaminostickstoffes betrug 8,7 p. c. und die des Amidstickstoffes (aus den Schalen von Pinna) 3,47 p. c. Der **Byssus** enthält ebenfalls eine schwerlösliche, dem Conchiolin nahestehende Substanz. Das **Kornein** bildet das Achsenskelett von Antipathes und Gorgonia. Gibt Leucin und eine kristallisierende Substanz, das *Kornikristallin.* Nach DRECHSEL enthält das Achseuskelett von Gorgonia Cavolini fast 8 p. c. der Trockensubstanz an Jod. Das Jod kommt in organischer Bindung in einem jodierten Albumoid, dem *Gorgonin*, welches ein Kornein ist, vor. Als Spaltuugsprodukte des Gorgonins erhielt DRECHSEL Leucin, Tyrosin, Lysin, Ammoniak und eine jodierte Amidosäure, die *Jodgorgosäure,* welch' letztere HENZE [1]) indessen nur in sehr geringer Meuge erhielt. Bei Säurespaltung erhielt HENZE aus Gorgonin die drei Hexoubasen, reichlich Tyrosin und äussert weuig Leucin. Bei Spaltung mit Barythydrat uur Lysin nebst Tyrosin und Glykokoll in grosser Menge.

Fibroin und Sericin.

Das **Fibroin** und das **Sericin** sind die zwei Hauptbestandteile der Rohseide. Bei der Einwirkung von siedendem Wasser löst sich das Sericin (Seidenleim), welches nach einem von BONDI [2]) angegebenen Verfahren rein gewonnen wird, während das schwer lösliche Fibroin von der Form der ursprüuglichen Fäden ungelöst zurückbleibt. Das Sericiu, desseu genügend konzentrierte, warme Lösung beim Erkalten gelatinieren kann, wird von Mineralsäuren und mehreren Metallsalzen, von Essigsäure und Ferrocyankalium gefällt. Als Spaltungsprodukte erhielten E. FISCHER und SKITA Alanin, Serin, sehr wenig Glykokoll, Tyrosin, Arginin uud mit Wahrscheinlichkeit Lysin. Leucin hatte man schon früher gefunden. Aus dem Fibroin erhielten sie, ausser den schon vorher bekaunten Spaltungsprodukten Glykokoll, Tyrosin und Alanin (WEYL [3]), auch Leucin, Phenylalanin, Serin, α-Pyrrolidinkarbonsäure (FISCHER) und eine geringe Menge Arginin. Die Hauptprodukte waren Glykokoll 36 p. c., Alanin 21 p. c. und Tyrosin 10 p. c.

Die Zusammensetzung der obengenaunten Albumoide ist folgende [4]):

	C	H	N	S	
Couchiolin (aus Schalen von Pinua)	52,7	6,54	16,6	0,85	(WETZEL).
do. (aus Schneckeneiern) . .	50,92	6,88	17,86	0,31	(KRUKENBERG).
Spongin	46,50	6,30	16,20	0,5	(CROOCKEWITT).
do.	48,75	6,35	16,40	—	(POSSELT).
Kornein	48,96	5,90	16,81	—	(KRUKENBERG).
Fibroin	48,23	6,27	18,31	—	(CRAMER).
do.	48,30	6,50	19,20	—	(VIGNON).
Sericin	44,32	6,18	18,30	—	(CRAMER).
do.	44,50	6,32	17,14	—	(BONDI).

Anhang zu Kapitel 2.

Hydrolytische Spaltungsprodukte der Proteinsubstanzen.

1. Monoaminosäuren.

Glykokoll.

Glykokoll (Aminoessigsäure) $C_2H_5NO_2 = \genfrac{}{}{0pt}{}{CH_2(NH_2)}{COOH}$, auch Glycin oder Leimzucker genannt, ist in den Muskeln von Pecten irradians gefunden worden, hat aber sein hauptsächlichstes Interesse als hydrolytisches Zer-

[1]) DRECHSEL, Zeitschr. f. Biologie **33**; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

[3]) FISCHER u. SKITA ebenda **33** u **35**; FISCHER ebenda **39**; WEYL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21**.

[4]) KRUKENBERG, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **17** u. **18** und Zeitschr. f. Biologie **22**: CROOCKEWITT, Annal. d. Chem. u. Pharm. **48**: POSSELT ebenda **45**; CRAMER, Journ. f. prakt. Chem. **96**; VIGNON, Compt. rend. **115**; WETZEL l. c. und BONDI l. c.

setzungsprodukt der Proteinstoffe — namentlich Leim, Fibroin und Spongin — wie auch der Hippursäure und der Glykocholsäure. Es bildet sich ferner bei der Zersetzung von Harnsäure, Xanthin, Guanin und Adenin.

Die grössten Mengen Glykokoll liefern unter den Proteinsubstanzen, soweit bisher bekannt, Fibroin[1]) (36 p. c.), Leim und Gelatosen[2]) (bezw. 16,5 und 20,3 p. c.).

Das Glykokoll stellt farblose, oft grosse, harte Kristalle von rhomboedrischer Form oder 4seitige Prismen dar. Die Kristalle schmecken süss und lösen sich leicht in kaltem (4,3 Teilen) Wasser. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich; in warmem Weingeist lösen sie sich schwer. Das Glykokoll verbindet sich mit Säuren und Basen. Unter den letztgenannten Verbindungen sind zu nennen die Verbindungen mit Kupfer und Silber. Das Glykokoll löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber nicht in der Siedehitze. Eine siedend heisse Lösung von Glykokoll löst eben gefälltes Kupferoxydhydrat zu einer blauen Flüssigkeit, aus welcher nach genügender Konzentration beim Erkalten blaue Nadeln von Glykokollkupfer herauskristallisieren. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure ist in Wasser leicht, in Alkohol wenig löslich. *Eigenschaften und Verbindungen.*

Von Phosphorwolframsäure wird es, selbst aus 5 prozentiger Lösung nicht gefällt. Bei Einwirkung von Salzsäuregas auf Glykokoll in absolutem Alkohol entsteht der schön kristallisierende, bei 144° C schmelzende salzsaure Glykokolläthylester, aus dem nach E. Fischers[3]) Verfahren der zur Trennung des Glykokolls von anderen Aminosäuren sehr geeignete Glykokolläthylester gewonnen wird. Durch Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge entsteht Hippursäure, die ebenfalls zur Isolierung und zum Nachweis des Glykokolls in verschiedener Weise (Ch. Fischer, Gonnermann, Spiro)[4]) benutzt werden kann. *Eigenschaften.*

Die Darstellung des Glykokolls geschieht am besten aus Hippursäure durch Sieden derselben 10—12 Stunden hindurch mit 4 Teilen verdünnter Schwefelsäure 1:6. Nach dem Erkalten trennt man die Benzoesäure ab, konzentriert das Filtrat, entfernt den Rest der Benzoesäure durch Ausschütteln mit Äther, entfernt die Schwefelsäure mit $BaCO_3$ und verdunstet das Filtrat zur Kristallisation. (Über die Darstellung aus Proteinsubstanzen vergl. unten.) *Darstellung des Glykokolls.*

Alanin (α-Aminopropionsäure) $C_3H_7NO_2 = \begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ ist zuerst von Weyl als Spaltungsprodukt aus Fibroin erhalten worden. Dieses Alanin, das d-Alanin, haben E. Fischer und seine Mitarbeiter[5]) in noch reichlicherer *Alanin.*

1) E. Fischer u. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

2) E. Fischer, Levene u. Aders ebenda **35**; Levene ebenda **37**.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

4) Ch. Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; Spiro ebenda **28**; Gonnermann, Pflügers Arch. **59**.

5) Weyl, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21**; Fischer u. Skita, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; F. u. Dörpinghaus ebenda **36**; F. u. Levene u. Aders ebenda **35**; F. u. Abderhalden ebenda **36**.

Menge aus Fibroin (21 p. c.) und ferner aus Sericin (5 p. c.), Hornsubstanz (1,20 p. c.), Leim (0,8 p. c.) und Hämoglobin (2,87 p. c.) isolieren können.

Eigenschaften. Alanin schmeckt süss, löst sich leicht in Wasser und löst Kupferoxydhydrat beim Kochen mit tiefblauer Farbe zu Alaninkupfer. Die spezifische Drehung des salzsauren Salzes (9—10proz. Lösung) ist $(\alpha)D = +9{,}68^0$. Bezüglich des synthetisch gewinnbaren i-Alanins, seiner Spaltung als Benzoylverbindung und der Darstellung des i-Alaninäthylesters wird auf die Arbeiten von E. FISCHER[1]) hingewiesen.

Serin. **Serin** (α-Amino-β-Oxypropionsäure) $C_3H_7NO_3 = \begin{array}{l} CH_2(OH) \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{array}$, ist von E. FISCHER und seinen Mitarbeitern[2]) als Spaltungsprodukt aus Fibroin (1,6 p. c.), Hornsubstanz (0,68 p. c.), Sericin, Leim und Kasein erhalten worden. Synthetisch wurde es von E. FISCHER und LEUCHS[3]) aus Ammoniak, Blausäure und Glykolaldehyd dargestellt.

Es löst sich nicht leicht in kaltem Wasser (23 Teile Wasser von 20⁰ C) leichter in heissem. Die Lösung ist inaktiv und schmeckt süss. Aus Wasser kristallisiert das Serin in dünnen Blättchen, die unter Gasentwickelung gegen 240⁰ schmelzen.

Aminovaleriansäure. **Aminovaleriansäure**, $C_5H_{11}NO_2 = \begin{array}{c} CH_3 \; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{array}$, ist in mehreren Fällen als Spaltungsprodukt von Proteinsubstanzen nachgewiesen worden. Die von E. FISCHER aus Hornsubstanz (5,70 p. c.) und Kasein ebenso wie die von SCHULZE und WINTERSTEIN[4]) aus Lupinenkeimlingen isolierte Säure scheint die rechtsdrehende α-Aminoisovaleriansäure zu sein.

Leucin. **Leucin** (Aminokapronsäure oder, näher bestimmt, α-Aminoisobutylessigsäure), $C_6H_{13}NO_2 = \begin{array}{c} CH_3 \; CH_3 \\ \diagdown \diagup \\ CH \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{array}$, entsteht aus Proteinsubstanzen, bei deren hydrolytischen Spaltung durch proteolytische Enzyme oder durch Sieden mit verdünnten Säuren bezw. Alkalien, ferner beim Schmelzen mit Alkalihydrat und bei der Fäulnis. Infolge der Leichtigkeit, mit welcher Leucin (und Tyrosin) aus Proteinstoffen entstehen, ist es schwierig, sicher zu entscheiden, inwieweit diese Stoffe, wenn sie in Geweben gefunden werden, als Bestandteile des lebenden Körpers oder als nach dem Tode entstandene Zersetzungsprodukte anzusehen sind. Das Leucin ist indessen, wie es scheint, als normaler Bestandteil in Pankreas und dessen Sekret, Milz, Thymus und Lymphdrüsen, in der Schilddrüse, in Speicheldrüsen, Leber und Nieren gefunden worden. In der Schafwolle, im Schmutze auf der Haut (gefaulter Epidermis) und zwischen Vorkommen des Leucins. den Zehen kommt es auch vor und trägt durch seine Zersetzungsprodukte wesent-

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32** u. **34**.
2) Vergl. Fussnote 5, S. 67.
3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35** und Sitz.-Ber. d. Akad. d. Wiss. Berlin 1902.
4) FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** u. **33**; SCHULZE u. WINTERSTEIN ebenda **35**.

lich zum üblen Geruche des Fussschweisses bei. Pathologisch ist es in Atherombälgen, Ichthyosisschuppen, Eiter, Blut, Leber und Harn (bei Leberkrankheiten, Phosphorvergiftung) gefunden worden. Es ist ein häufiger Bestandteil bei den Evertebraten und kommt auch häufig in dem Pflanzenreiche vor. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern verschiedene Proteinsubstanzen verschiedene Mengen Leucin. Erlenmeyer und Schöffer erhielten aus dem Nackenbande 36—45, Cohn aus Kasein 32, Nencki aus Gelatine 1,5—2, E. Fischer und Abderhalden aus Hämoglobin 20, Fischer und Dörpinghaus aus Hornsubstanz 18,3, Nencki aus Gelatine 1,5—2 und Fischer und Skita aus Fibroin 1,5 p. c. Leucin [1]).

Verschiedene Leucine.

Das Leucin kommt wie andere Monoaminosäuren in der l-, d- und i-Modifikation vor. Das durch Spaltung der Proteinsubstanzen erhaltene Leucin ist meistens das in saurer oder alkalischer Lösung rechtsdrehende. Das synthetisch von Hüfner [2]) aus Isovaleraldehyd, Ammoniak und Cyanwasserstoff dargestellte Leucin ist dagegen optisch inaktiv. Ebenso erhält man, wie E. Schulze und Bosshard [3]) gefunden haben, inaktives Leucin bei Spaltung des Eiweisses mit Baryt bei 160° C oder beim Erhitzen von gewöhnlichem Leucin mit Barytwasser bei derselben Temperatur. Durch Einwirkung von Penicillum glaucum entsteht aus inaktivem Leucin die linksdrehende Modifikation. Durch Benzoylierung des i-Leucins entsteht i-Benzoylleucin, aus dem man durch Darstellung des Cinchonin- und Chinidinsalzes erst d- und l-Benzoylleucin und dann durch hydrolytische Spaltung d- und l-Leucin gewinnen kann (E. Fischer). Bei der Oxydation geben die Leucine die entsprechenden Oxysäuren (Leucinsäuren). Beim Erhitzen zersetzt sich das Leucin unter Entwickelung von Kohlensäure, Ammoniak und Amylamin. Beim Erhitzen mit Alkali wie auch bei der Fäulnis liefert es Valeriansäure und Ammoniak.

Eigenschaften.

Das Leucin kristallisiert in reinem Zustande in glänzenden, weissen, ausserordentlich dünnen Blättchen. Gewöhnlich erhält man es jedoch als runde Knollen oder Kugeln, die entweder hyalin erscheinen oder auch abwechselnd hellere oder dunklere, konzentrische, aus radial gruppierten Blättchen bestehende Schichten zeigen. Bei langsamem Erhitzen auf 170° C schmilzt das Leucin und sublimiert in weissen wolligen Flocken, welche dem sublimierten Zinkoxyde ähnlich sind. Gleichzeitig entwickelt es auch einen deutlichen Geruch nach Amylamin.

Kristalle und Löslichkeit.

Das Leucin, wie es aus tierischen Flüssigkeiten und Geweben gewonnen wird, löst sich leicht in Wasser und ziemlich leicht in Alkohol. Das reine Leucin ist schwerlöslicher. Die reinen l- und d-Leucine lösen sich in 40—46 Teilen Wasser, leichter in heissem, sehr schwer in kaltem Alkohol. Das i-Leucin

1) Erlenmeyer und Schöffer. Zit. nach Maly, Chemie d. Verdauungssäfte in Hermanns Handbuch d. Physiol. **5**, Teil 2, S. 209. Cohn, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; Nencki, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **15**; Fischer und Mitarbeiter vergl. S. 67, Fussnote 5.

2) Journ. f. prakt. Chem. N. F. **1**.

3) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **9** u. **10**.

ist bedeutend schwerlöslicher. Nach HABERMANN und EHRENFELD[1]) lösen 100 Teile Eisessig im Sieden 29,23 Teile Leucin. Die spezifische Drehung des gewöhnlichen, in Salzsäure gelösten Leucins ist in den meisten Fällen zu etwa $(\alpha)D = + 17,5^0$ bestimmt worden.

Verhalten der Leucinlösungen.

Die Lösung des Leucins in Wasser wird im allgemeinen von Metallsalzen nicht gefällt. Die siedend heisse Lösung kann jedoch von einer ebenfalls siedend heissen Lösung von Kupferacetat gefällt werden, was zur Abscheidung des Leucins benutzt werden kann. Kocht man die Lösung des Leucins mit Bleizucker und setzt dann der nicht abgekühlten Lösung vorsichtig Ammoniak zu, so können glänzende Kristallblättchen von Leucinbleioxyd sich absetzen. Das Leucin löst Kupferoxydhydrat, ohne es beim Kochen zu reduzieren.

Leucinester.

Von Alkalien und Säuren wird das Leucin leicht gelöst. Mit den Mineralsäuren gibt es kristallisierende Verbindungen. Wird das salzsaure Leucin mit Alkohol, welcher 3—4 p. c. Salzsäure enthält, gekocht, so entsteht der in langen schmalen Prismen kristallisierende salzsaure Leucinäthylester von dem Schmelzpunkte 134^0 (RÖHMANN). Denselben erhält man auch durch Einwirkung von gasförmiger Salzsäure auf Leucin und Alkohol und man kann aus ihm durch das Verfahren von E. FISCHER[2]) den freien Äthylester gewinnen. Durch Destillation kann dieser Ester von anderen Aminosäureestern getrennt werden. Aus dem Ester kann man das Leucin durch anhaltendes Kochen mit Wasser abspalten und rein erhalten. Das Pikrat des Leucinesters schmilzt bei 128^0 C. Die Phenylisocyanatverbindung des i-Leucins schmilzt bei 165^0 und ihr Anhydrid bei 125^0 C.

Erkennung des Leucins.

Das Leucin erkennt man an dem Aussehen der Kugeln oder Knollen unter dem Mikroskope, durch das Verhalten beim Erhitzen (Sublimationsprobe) und durch seine Verbindungen, namentlich das Hydrochlorat und Pikrat des Äthylesters und die Phenylisocyanatverbindung des durch Erhitzen mit Barytwasser razemisierten Leucins. Dem Nachweis muss jedoch die Isolierung vorangehen, wobei vor allem die Darstellung des Äthylesters und Destillation desselben wichtig sind.

Leucinimid.

Leucinimid $C_{12}H_{22}N_2O_2 = \begin{matrix} C_4H_9 . CH . NH . CO \\ CO . NH . CH . C_4H_9 \end{matrix}$ ist als hydrolytisches Spaltungsprodukt beim Sieden von Eiweissstoffen mit Säuren zuerst von RITTHAUSEN und dann von R. COHN erhalten worden. SALASKIN[3]) erhielt es bei peptischer und tryptischer Verdauung von Hämoglobin. Als Anhydrid des Leucins (2.5-Diacipiperazin) dürfte es wahrscheinlich sekundär aus dem Leucin entstanden sein.

Es kristallisiert in langen Nadeln und sublimiert leicht und reichlich. Den Schmelzpunkt hat man in den verschiedenen Fällen nicht ganz konstant gefunden. Das von E. FISCHER[4]) synthetisch aus Leucinäthylester dargestellte Leucinimid (3.6-Diisobutyl-2.5-Diacipiperazin) schmilzt bei 271^0 C.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

2) RÖHMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; E. FISCHER ebenda **34**.

3) RITTHAUSEN, Die Eiweisskörper der Getreidearten etc. Bonn 1872; R. COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **29**; SALASKIN ebenda **32**.

4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

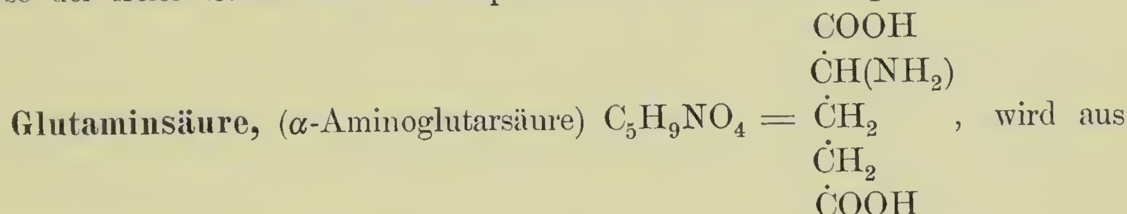


Asparaginsäure (Aminobernsteinsäure), $C_4H_7NO_4 = \begin{array}{l} COOH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{array}$,

hat man bei der Spaltung von Proteinsubstanzen durch proteolytische Enzyme wie auch durch Sieden mit verdünnten Mineralsäuren erhalten. HLASIWETZ und HABERMANN erhielten aus Eialbumin 23,8 und aus Kasein 9,3 p. c. Asparaginsäure, die jedoch nicht rein war. E. FISCHER und Mitarbeiter[1]) erhielten aus Hämoglobin 3,29, aus Hornsubstanz 2,50 und aus Leim 0,56 p. c. Asparaginsäure. Diese Säure kommt auch im Sekrete von Meeresschnecken vor (HENZE)[2]) und ist übrigens sehr verbreitet im Pflanzenreiche als Asparagin (Aminobernsteinsäureamid), welches für die Entwickelung der Pflanze und die Entstehung ihrer Eiweissstoffe von grosser Bedeutung zu sein scheint. Asparaginsäurevorkommen.

Die Asparaginsäure löst sich in 256 Teilen Wasser von + 10° C und in 18,6 Teilen siedendem Wasser und sie kristallisiert beim Erkalten in rhombischen Prismen. Die aus Proteinstoffen dargestellte Säure ist optisch aktiv, in von Salzsäure saurer, etwa 4 prozentiger Lösung ist sie dextrogyr (α) D = + 25,7°; in wässeriger Lösung dagegen je nach der Temperatur rechts- oder linksdrehend. Mit Kupferoxyd geht sie eine, in siedend heissem Wasser lösliche, in kaltem Wasser fast unlösliche kristallisierende Verbindung ein, welche zur Reindarstellung der Säure aus einem Gemenge mit anderen Stoffen verwendet werden kann. Eigenschaften der Asparaginsäure.

Über die Benzoylasparaginsäuren und den Diäthylester vergl. man die Arbeiten von E. FISCHER und seinen Mitarbeitern. Zum Nachweis dient die Analyse der freien Säure und des Kupfersalzes wie auch die sp. Drehung.



Glutaminsäure, (α-Aminoglutarsäure) $C_5H_9NO_4 = \begin{array}{l} COOH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}H_2 \\ \dot{C}OOH \end{array}$, wird aus

Proteinsubstanzen unter denselben Verhältnissen wie die anderen Monoaminosäuren und regelmässig aus den Peptonen (SIEGFRIED) erhalten. HLASIWETZ und HABERMANN erhielten aus Kasein durch Spaltung mit Salzsäure 29 p. c., KUTSCHER dagegen durch Spaltung mit Schwefelsäure nur 1,8 p. c. Glutaminsäure. HORBACZEWSKI hat aus Leim 15—18 p. c. und aus Horn etwa dieselbe Menge (salzsaure) Glutaminsäure erhalten, während FISCHER und DÖRPINGHAUS dagegen aus Horn nur 3 p. c. erhielten. FISCHER und ABDERHALDEN erhielten aus Hämoglobin 1,06, KUTSCHER[3]) aus Thymushiston 3,66 p. c. Glutaminsäure.

1) HLASIWETZ u. HABERMANN, Annal. d. Chem. u. Pharm. **159** u. **169**; E. FISCHER und Mitarbeiter s. Fussnote 5, S. 67.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

3) HLASIWETZ u. HABERMANN l. c. **159**; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **38**; HORBACZEWSKI, MALYs Jahresb. **10**; FISCHER und Mitarbeiter l. c.

Die Glutaminsäure kristallisiert in rhombischen Tetraedern oder Oktaedern oder in kleinen Blättchen. Sie schmilzt bei 130–140° C unter teilweiser Zersetzung. Sie löst sich in 100 Teilen Wasser bei 16° C und in 1500 Teilen Weingeist von 80 p. c. In Alkohol und Äther ist sie unlöslich. Die aus Eiweiss durch Sieden mit einer Säure gewonnene d-Glutaminsäure ist rechtsdrehend; in einer Lösung von 5 p. c. Glutaminsäure und 9 p. c. HCl ist (α) D $= + 31,7^0$. die durch Erhitzen mit Barythydrat gewonnene Säure ist optisch inaktiv. Mit Salzsäure bildet die d-Säure eine schön kristallisierende, in konzentrierter Salzsäure fast unlösliche Verbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann. Beim Sieden mit Kupferhydroxyd entsteht das schwerlösliche, schön kristallisierende Kupfersalz. Wie die Monoaminosäuren überhaupt wird sie nicht von Phosphorwolframsäure gefällt. Bezüglich der Benzoylglutaminsäuren und des Diäthylesters siehe man die Arbeiten von E. FISCHER[1]). Zum Nachweis dient das Hydrochlorat, die Analyse der freien Säure und die sp. Drehung.

Eigenschaften.

Tyrosin, (p-Oxyphenyl-α-Aminopropionsäure), $C_9H_{11}NO_3 =$
$C_6H_4(OH)$
$\dot{C}H_2$
$\dot{C}H(NH_2)$, entsteht aus den meisten Proteinsubstanzen (nicht aus Leim und
$\dot{C}OOH$
Retikulin) unter denselben Verhältnissen wie das Leucin, welches es regelmässig begleitet. Die grösste aus tierischen Eiweissstoffen gewonnene Menge Tyrosin, 10 p. c., hat man (FISCHER und SKITA) aus Fibroin erhalten. Sonst hat man als Maximum aus Thymushiston 6,3 (KUTSCHER), aus Hornsubstanz 4,6 (R. COHN), aus Kasein 4,55 (REACH), aus Fibrin 3,86 (KÜHNE), aus Ovalbumin, Serumalbumin und Serumglobulin, bezw. 2,4, 2,0 und 3,0 p. c. (K. MÖRNER) aus Syntonin 1,37 (REACH), aus Hämoglobin 1,5 (FISCHER und ABDERHALDEN) und aus Elastin 0,34 p. c. (SCHWARZ) Tyrosin gewonnen[2]). Es findet sich neben dem Leucin in besonders reichlicher Menge in altem Käse (*Τυρός*), wovon der Name hergeleitet ist. Das Tyrosin ist nicht mit Sicherheit in ganz frischen Organen gefunden worden. Es kann aber im Darme bei der Verdauung von Eiweissstoffen vorhanden sein und es hat physiologisch wie pathologisch etwa dieselbe Verbreitung wie das Leucin.

Tyrosin. Vorkommen.

Das Tyrosin ist von ERLENMEYER und LIPP aus p-Amidophenylalanin durch Einwirkung von salpetriger Säure und nach anderen Methoden von ERLENMEYER und HALSEY[3]) dargestellt worden. Beim Schmelzen mit Ätzkali liefert es Oxybenzoesäure, Essigsäure und Ammoniak. Bei der Fäulnis kann es p-Hydrokumarsäure, Oxyphenylessigsäure. und p-Kresol liefern.

Tyrosinsynthesen.

Das natürlich vorkommende und durch Spaltung von Proteinsubstanzen

1) l. c.

2) FISCHER u. SKITA l. c.; KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38; R. COHN ebenda 26; REACH, VIRCHOWS Arch. 158; KÜHNE ebenda 39; K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; FISCHER u. ABDERHALDEN ebenda l. c.; SCHWARZ ebenda 18.

3) ERLENMEYER u. LIPP, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 15; E. u. HALSEY ebenda 30.

erhaltene Tyrosin ist meist l-Tyrosin; das durch Zersetzung mit Baryt oder synthetisch gewonnene ist dagegen i-Tyrosin. Aus Rübenschösslingen hat v. LIPPMANN[1]) d-Tyrosin erhalten. Die sp. Drehung des gewöhnlichen Tyrosins, in Salzsäure von 21 p. c. gelöst, schwankt etwas; (α) D = + 7,98 und 8,64°[2]). Optisches Verhalten.

Das Tyrosin kann in sehr unreinem Zustande leucinähnliche Kugeln bilden. Das gereinigte Tyrosin stellt dagegen farblose, seideglänzende, feine Nadeln dar, welche oft zu Büscheln oder Ballen gruppiert sind. Es ist sehr schwer löslich. Es wird von 2454 Teilen Wasser bei + 20° C und 154 Teilen siedendem Wasser gelöst, scheidet sich aber beim Erkalten in Büscheln von Nadeln aus. Bei Gegenwart von Alkalien, Ammoniak oder einer Mineralsäure löst es sich leichter. In Essigsäure ist es schwer löslich. Aus einer ammoniakalischen Lösung scheidet es sich bei der spontanen Verdunstung des Ammoniaks in Kristallen aus. 100 Teile Eisessig lösen im Sieden nur 0,18 Teile Tyrosin und hierdurch, namentlich nach Zusatz von dem gleichen Volumen Alkohol vor dem Sieden, kann das Leucin quantitativ von dem Tyrosin getrennt werden (HABERMANN und EHRENFELD). Der l-Tyrosinäthylester kristallisiert in farblosen Prismen, die bei 108—109° C schmelzen. Durch verschiedene pflanzliche, aber auch tierische Oxydasen, sog. Tyrosinasen, kann das Tyrosin unter Bildung von dunklen, gefärbten Produkten oxydiert werden (vergl. Kap. 1). Durch in den Rübensäften vorkommende Enzyme kann das Tyrosin nach GONNERMANN[3]) in Homogentisinsäure übergeführt werden. Man erkennt das Tyrosin an der Kristallform und an folgenden Reaktionen. Eigenschaften.

PIRIAS *Probe.* Man löst das Tyrosin in konzentrierter Schwefelsäure unter Erwärmen auf, wobei Tyrosinschwefelsäure entsteht, lässt erkalten, verdünnt mit Wasser, neutralisiert mit $BaCO_3$ und filtriert. Das Filtrat gibt bei Zusatz von Eisenchloridlösung eine schöne violette Farbe. Die Reaktion wird durch Gegenwart von freier Mineralsäure und durch Zusatz von zu viel Eisenchlorid gestört. Pirias Tyrosinprobe.

HOFMANNS *Probe.* Übergiesst man eine kleine Menge Tyrosin im Reagensglase mit etwas Wasser, fügt einige Tropfen der MILLONschen Reagensflüssigkeit zu und kocht die Probe einige Zeit, so färbt sich die Flüssigkeit schön rot und gibt dann einen roten Niederschlag. Man kann auch erst Merkurinitrat zusetzen, darauf zum Sieden erhitzen und dann Salpetersäure, welche etwas salpeterige Säure enthält, zufügen. Hoffmanns Probe.

DENIGÈS *Probe,* von C. MÖRNER[4]) modifiziert, wird in folgender Weise ausgeführt. Zu ein paar ccm einer Lösung, welche aus 1 Vol. Formalin, 45 Vol. Wasser und 55 Vol. konzentrierter Schwefelsäure besteht, setzt man ein wenig Tyrosin in Substanz oder in Lösung und erhitzt zum Sieden. Es stellt sich eine schöne, lange andauernde Grünfärbung ein. Denigès-Mörners Probe.

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **17**.

2) Vergl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem.-Analyse, 7. Auflage 1903.

3) PFLÜGERS Arch. **82**.

4) DENIGÈS, Compt. rend. **130**; C. TH. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

Phenyl-alanin.

Phenylalanin (Phenyl-α-aminopropionsäure) $C_9H_{11}NO_2$ = $C_6H_5-CH_2$
$\dot{C}H(NH_2)$ ist zuerst von E. SCHULZE und BARBIERI[1]) in etiolierten
$\dot{C}OOH$
Lupinenkeimlingen gefunden worden. Es entsteht bei der Säurespaltung von Proteinsubstanzen. E. FISCHER und seine Mitarbeiter[2]) erhielten aus Hämoglobin 3,38, Hornsubstanz 3,0, Ovalbumin und Kasein 2,5, Fibroin 1,5 und aus Leim 0,4 p. c. Phenylalanin.

Eigenschaften.

Das l-Phenylalanin kristallisiert in kleinen, glänzenden Blättchen oder feinen Nadeln, die ziemlich schwer in kaltem, leicht aber in heissem Wasser löslich sind. Eine 5 prozentige, mit Salz- oder Schwefelsäure versetzte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt, eine verdünnte Lösung dagegen nicht. Bei der Fäulnis entsteht Phenylessigsäure. Beim Erhitzen mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure (von 25 p. c.) tritt ein Geruch nach Phenylacetaldehyd auf und Benzoesäure wird gebildet.

Trennung und Reindarstellung der Aminosäuren.

Die Trennung und Reindarstellung der vier Aminosäuren Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Tyrosin aus dem Gemenge der hydrolytischen Zersetzungsprodukte der Proteinsubstanzen geschieht im wesentlichen nach dem Verfahren von HLASIWETZ und HABERMANN mit den von anderen Forschern eingeführten Abänderungen und Verbesserungen. Die Isolierung und Reingewinnung von den Aminofettsäuren, dem Phenylalanin und der α-Pyrrolidinkarbonsäure nach dem Verfahren von E. FISCHER besteht im wesentlichen darin, dass man diese Säuren zuerst mit Salzsäure und Alkohol verestert, darauf die Ester durch Alkali aus den Chlorhydraten abscheidet, dann die Ester unter sehr niedrigem Druck fraktioniert destilliert und endlich die verschiedenen Fraktionen durch Kochen mit Wasser oder durch Erhitzen mit Barytwasser verseift. Es entspricht nicht dem Plane dieses Buches, eine detaillierte Darstellung dieser Methoden zu geben, und es muss also bezüglich derselben auf das HOPPE-SEYLER-THIERFELDERsche Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse, 7. Auflage, wo man auch die einschlägige Literatur findet, hingewiesen werden.

Cystin. Vorkommen.

Cystin, (α-Diamino-β-dithiodilaktylsäure), $C_6H_{12}N_2S_2O_4$ =
$CH_2-S-S-CH_2$
$\dot{C}H(NH_2)$ $\dot{C}H(NH_2)$ ist als unzweifelhaftes Spaltungsprodukt von Protein-
$\dot{C}OOH$ $\dot{C}OOH$
substanzen zuerst von K. MÖRNER und dann auch von EMBDEN erhalten worden. KÜLZ[3]) hat es auch einmal als Produkt der tryptischen Fibrinverdauung erhalten. MÖRNER erhielt aus Rinderhorn 6,8, Menschenhaaren 13,92, Schalenhaut des Hühnereies 7,62, Serumalbumin 2,53, Serumglobulin 1,51, Fibrinogen 1,17 und Ovalbumin 0,29 p. c. Cystin.

---

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **14** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

2) Vergl. Fussnote 5, S. 67.

3) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **34**; EMBDEN ebenda **32**; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **27**.

Das Cystin kommt in seltenen Fällen im Harne oder in Harnsteinen vor und ist ausserdem in der Rindsniere, in der Leber von Pferd und Delphin und in der Leber eines Säufers in Spuren gefunden worden. ABDERHALDEN[1]) hat in einem Falle von familiärer Cystindiathese diesen Stoff im Harne und auch reichlich in den Organen (Milz) gefunden.

Die Konstitution des Cystins ist von FRIEDMANN[2]) klargelegt worden und er hat auch die Beziehung desselben zu dem Taurin festgestellt. Das Cystin ist nämlich das Disulfid des Cysteins, welches α-Amino-β-thiomilchsäure ist. Aus diesem Cystein hat FRIEDMANN als Oxydationsprodukt Cysteinsäure, Konstitution des Cystins.



Aminosulfopropionsäure, $C_3H_7NSO_5 = \begin{matrix} CH_2SO_2OH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ erhalten, aus der unter CO_2-Abspaltung Taurin entsteht.

Das Cystin kristallisiert in dünnen, farblosen, sechsseitigen Täfelchen. Es löst sich nicht in Wasser, Alkohol, Äther oder Essigsäure, löst sich aber in Mineralsäuren und Oxalsäure. Es löst sich ferner in Alkalien, auch in Ammoniak, nicht aber in Ammoniumkarbonat. Das Cystin ist optisch aktiv, und zwar linksdrehend. MÖRNER fand $(\alpha)D = -224{,}3^0$. Durch Erhitzen mit Salzsäure kann es nach ihm in eine andere, in Nadeln kristallisierende Modifikation von schwächerer Linksdrehung oder sogar Rechtsdrehung übergehen. Kocht man Cystin mit Alkalilauge, so zersetzt es sich und liefert Schwefelalkali, welches mit Bleiacetat oder Nitroprussidnatrium nachgewiesen werden kann. Nach MÖRNER treten hierbei höchstens 75 p. c. des Gesamtschwefels aus. Beim Behandeln des Cystins mit Zinn und Salzsäure entwickelt es nur wenig Schwefelwasserstoff und geht in Cystein über. Schüttelt man eine Lösung von Cystin in überschüssiger Natronlauge mit Benzoylchlorid, so entsteht ein voluminöser Niederschlag von Benzoylcystin (BAUMANN und GOLDMANN[3]). Eigenschaften und Reaktionen. Beim Erhitzen auf einem Platinbleche schmilzt das Cystin nicht, fängt aber Feuer und verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwickelung eines eigentümlichen scharfen Geruches. Mit Salpetersäure erwärmt, löst sich das Cystin unter Zersetzung und hinterlässt beim Verdunsten einen rotbraunen Rückstand, der die Murexidprobe nicht gibt. Von Phosphorwolframsäure wird es aus schwefelsaurer Lösung allmählich gefällt. Mit Mineralsäuren und Basen bildet es kristallisierende Salze.

Zum Nachweis und Erkennung dienen die Kristallform, das Verhalten beim Erhitzen auf einem Platinblech und die Schwefelreaktionen nach dem Sieden mit Alkali. Über die Darstellung aus Proteinsubstanzen vergleiche man K. MÖRNER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **34**). Bezüglich des Nachweises von Cystin im Harne vergleiche man Kap. 15.

Cystein (α-Amino-β-Thiomilchsäure) $C_3H_7NSO_2 = \begin{matrix} CH_2 . SH \\ \dot{C}H(NH_2) \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$, entsteht aus

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**.

2) HOFMEISTERS Beitr. **3**, S. 1.

3) MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**; BAUMANN u. GOLDMANN ebenda **12**.

Cystein. Cystin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Es entsteht auch bei der Spaltung von Proteinsubstanzen, nach MÖRNER sekundär, nach EMBDEN aber auch primär. Ausser dem β-Cystein dürfte nach FRIEDMANN im Tierkörper auch ein α-Cystein der Merkaptursäuren (vergl. Kap. 15) vorkommen können. Das Cystein kann leicht in Cystin übergeführt werden.

Eigenschaften. Zu Alkali und Bleiacetat verhält es sich wie Cystin. Mit Nitroprussidnatrium und Alkali gibt es eine stark purpurrote Färbung; mit Eisenchlorid gibt die Lösung eine indigoblaue Färbung, die rasch verschwindet.

Thiomilchsäure. **Thiomilchsäure** (α-Thiomilchsäure) $C_3H_6SO_2 = \begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}H\ SH \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ haben einmal BAUMANN und SUTER als Spaltungsprodukt aus Rinderhorn erhalten. Dass die Säure ein regelmässiges Spaltungsprodukt der Keratinsubstanzen ist, welches man auch aus Eiweiss erhalten kann, ist erst von FRIEDMANN gezeigt worden. FRÄNKEL[1]) hat die Säure aus Hämoglobin erhalten.

Taurin. **Taurin**[2]) (Aminoäthylsulfonsäure) $C_2H_7NSO_3 = \begin{matrix} CH_2 . NH_2 \\ \dot{C}H_2 . SO_2OH \end{matrix}$ hat man allerdings nicht als hydrolytisches Spaltungsprodukt der Proteinsubstanzen erhalten; seine Abstammung aus Eiweiss ist aber von FRIEDMANN durch die nahe Beziehung des Taurins zu dem Cystein erwiesen worden. Das Taurin ist vorzugsweise als Spaltungsprodukt der Taurocholsäure bekannt und kann in geringer Menge in dem Darminhalte vorkommen. Man hat das Taurin ferner in Lungen und Nieren von Rindern und im Blute und Muskeln kaltblütiger Tiere gefunden.

Eigenschaften und Verbindungen. Das Taurin kristallisiert in farblosen, oft sehr grossen, glänzenden, 4—6-seitigen Prismen. Es löst sich in 15—16 Teilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur, bedeutend leichter in warmem Wasser. In absolutem Alkohol und in Äther ist es unlöslich; in kaltem Weingeist löst es sich wenig, leichter in warmem. Beim Sieden mit starker Alkalilauge liefert es Essigsäure und schweflige Säure, nicht aber Schwefelalkali. Der Gehalt an Schwefel kann als Schwefelsäure nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda nachgewiesen werden. Das Taurin verbindet sich mit Metalloxyden. Die Verbindung mit Quecksilberoxyd ist weiss, unlöslich und entsteht wenn eine Taurinlösung mit eben gefälltem Quecksilberoxyd gekocht wird (J. LANG[3]). Diese Verbindung kann zum Nachweis von Taurin verwertet werden. Das Taurin wird von Metallsalzen nicht gefällt.

Darstellung und Nachweis. Die Darstellung des Taurins aus Galle ist sehr leicht. Man kocht die Galle einige Stunden mit Salzsäure. Das von Dyslysin und Choloidinsäure getrennte Filtrat konzentriert man stark auf dem Wasserbade und filtriert warm von auskristallisiertem Kochsalz und anderer Fällung ab. Dann verdunstet man zur Trockne, löst den Rückstand in Salzsäure von 5 p. c. und fällt mit dem zehnfachen Volumen Alkohol von 95 p. c. Die Kristalle werden leicht durch Umkristallisieren aus Wasser rein weiss erhalten. Die salzsäurehaltige alkoholische Lösung kann auf Glykokoll verarbeitet werden. Nach dem Verdunsten

1) SUTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beitr. **3**, S. 184; FRÄNKEL, Fussnote 2, S. 21.

2) Das Taurin gehört zwar nicht zu den Spaltungsprodukten des Eiweisses, wird aber aus praktischen Rücksichten in Anschluss an das Cystin abgehandelt.

3) Vergl. MALYs Jahresber. **6**.

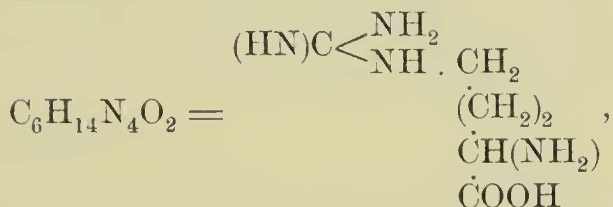
des Alkohols löst man den Rückstand in Wasser, zersetzt die Lösung mit Bleioxydhydrat, filtriert, entbleit die Lösung des Glykokollbleioxydes mit H_2S und konzentriert stark das neue Filtrat. Die ausgeschiedenen Kristalle werden dann gelöst, mit Tierkohle entfärbt und die Lösung zur Kristallisation verdunstet.

Darstellung und Nachweis.

Da das Taurin keine positiven Reaktionen zeigt, erkennt man es hauptsächlich an der Kristallform, der Löslichkeit in Wasser und Unlöslichkeit in Alkohol, ferner an der Verbindung mit Quecksilberoxyd, der Nichtfällbarkeit durch Metallsalze und vor allem dem Schwefelgehalte.

2. **Diaminosäuren** (Hexonbasen).

Arginin (Guanidin-α-Aminovaleriansäure)



welches zuerst von SCHULZE und STEIGER in etiolierten Lupinen- und Kürbiskeimlingen entdeckt wurde, ist später auch in anderen Keimpflanzen, in Knollen und Wurzeln gefunden worden. GULEWITSCH fand es in der Milz vom Rinde. Von HEDIN wurde es zuerst als Spaltungsprodukt von Hornsubstanz, Leim und mehreren Eiweissstoffen und dann von KOSSEL und seinen Schülern als Spaltungsprodukt der Proteinsubstanzen überhaupt nachgewiesen. In grösster Menge erhält man es aus den Protaminen; aber auch die Histone und einige pflanzliche Eiweisskörper (Edestin und Eiweiss aus Kiefersamen) geben reichlich Arginin. Auch unter den Produkten der Trypsinverdauung kommt das Arginin vor (KOSSEL und KUTSCHER[1]).

Arginin. Vorkommen.

Beim Kochen mit Barytwasser gibt das Arginin Harnstoff und Ornithin; von SCHULZE und WINTERSTEIN[2]) ist es synthetisch aus Ornithin (α-δ-Diaminovaleriansäure) und Cyanamid dargestellt worden.

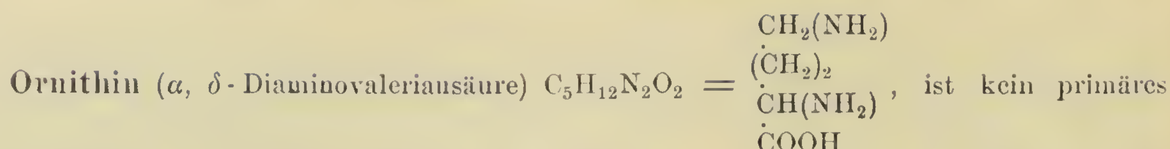
Das Arginin ist eine, in rosettenartigen Drusen von Tafeln oder dünnen Prismen kristallisierende, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol fast unlösliche Substanz, welche mit mehreren Säuren und Metallsalzen kristallisierende Salze und Doppelsalze bildet. Die Lösung in angesäuertem Wasser wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Unter den Salzen sind namentlich von Bedeutung das Kupfernitrat- $(C_6H_{14}N_4O_2)_2 . Cu(NO_3)_2 + 3H_2O$ und die Silbersalze $C_6H_{14}N_4O_2 . HNO_3 + AgNO_3$ (das leichtlöslichere) und $C_6H_{14}N_4O_2 . AgNO_3 + {}^1/_2\, H_2O$ (das schwerlöslichere Salz). Das Arginin ist rechtsdrehend; bei der Trypsinverdauung von Fibrin hat jedoch KUTSCHER ein inaktives Arginin erhalten.

Eigenschaften des Arginins.

---

1) SCHULZE u. STEIGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; GULEWITSCH ebenda **30**; HEDIN ebenda **20** u. **21**; KOSSEL u. KUTSCHER **22**, **25**, **26**.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.



Ornithin (*α*, *δ*-Diaminovaleriansäure) $C_5H_{12}N_2O_2 = \begin{array}{l} CH_2(NH_2) \\ (CH_2)_2 \\ CH(NH_2) \\ COOH \end{array}$, ist kein primäres Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe, entsteht aber aus Arginin beim Kochen mit Barytwasser.

Ornithin.

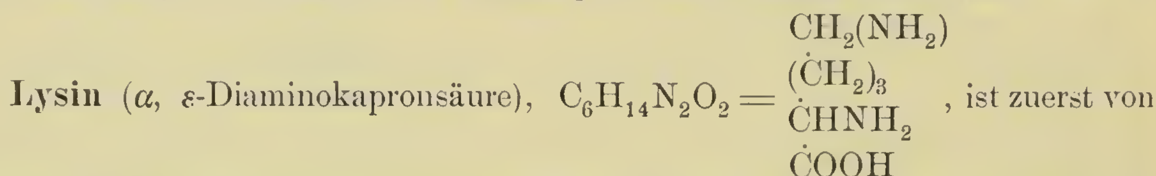
JAFFÉ[1]) welcher diese Substanz entdeckt hat, erhielt sie als Spaltungsprodukt der Ornithursäure, welche in den Harn mit Benzoesäure gefütterter Hühner übergeht. Das Ornithin, welches von E. FISCHER[2]) synthetisch dargestellt wurde, liefert, wie ELLINGER[3]) gezeigt hat, bei der Fäulnis Putrescin (Tetramethylendiamin) $C_4H_8(NH_2)_2$.

Eigenschaften.

Das Ornithin ist eine nicht kristallisierende, in wässeriger Lösung alkalisch reagierende Substanz, welche mehrere kristallisierende Salze gibt. Es wird von Phosphorwolframsäure und mehreren Metallsalzen, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser (Unterschied von Arginin) gefällt Das salzsaure Ornithin ist rechtsdrehend, das synthetisch dargestellte ist inaktiv. Beim Schütteln mit Benzoylchlorid und Natronlauge geht es in Dibenzoylornithin (Ornithursäure) über.

Diaminoessigsäure.

Diaminoessigsäure, $C_2H_6N_2O_2 = CH(NH_2)_2COOH$, ist von DRECHSEL[4]) als Spaltungsprodukt des Kaseins beim Sieden mit Zinn und Salzsäure erhalten worden. Sie kristallisiert in Prismen und gibt eine in kaltem Wasser wenig lösliche, in Alkohol fast unlösliche Monobenzoylverbindung, die zur Isolierung der Säure benutzt werden kann.



Lysin (*α*, *ε*-Diaminokapronsäure), $C_6H_{14}N_2O_2 = \begin{array}{l} CH_2(NH_2) \\ (CH_2)_3 \\ CHNH_2 \\ COOH \end{array}$, ist zuerst von DRECHSEL als Spaltungsprodukt des Kaseins entdeckt worden. Später hat er und seine Schüler wie auch KOSSEL und andere dasselbe als Spaltungsprodukt

Lysin. Vorkommen.

verschiedener Proteinstoffe gefunden. In einzelnen pflanzlichen Eiweissstoffen, wie Zein und Gluteneiweiss, hat man es jedoch noch nicht nachweisen können. E. SCHULZE fand Lysin in Keimpflanzen von Lupinus luteus, WINTERSTEIN[5]) in reifem Käse.

Lysin

Von E. FISCHER und WEIGERT[6]) ist das Lysin synthetisch dargestellt worden. Dieses Lysin war inaktiv, während das aus Eiweiss erhaltene immer optisch aktiv, und zwar rechtsdrehend, ist. Durch Erhitzen mit Barythydrat geht es in die inaktive Modifikation über. Bei der Fäulnis entsteht nach ELLINGER[7]) aus dem Lysin Kadaverin (Pentamethylendiamin), $C_5H_{10}(NH_2)_2$.

Eigenschaften.

Das Lysin ist in Wasser leicht löslich, kristallisiert aber nicht. Die wässerige Lösung wird durch Phosphorwolframsäure, nicht aber von Silbernitrat und Barytwasser gefällt (Unterschied von Arginin und Histidin). Mit Salzsäure gibt es zwei Chlorhydrate und mit Platinchlorid ein durch Alkohol fällbares Chloroplatinat von der Zusammensetzung $C_6H_{14}N_2O_2 . H_2PtCl_6 + C_2H_5OH$. Es

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **10** u. **11**.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

4) Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. **44**.

5) DRECHSEL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **25**; SIEGFRIED, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **24**; HEDIN, Zeitschr. physiol. Chem. **21**; KOSSEL ebenda **25**; KOSSEL u. MATHEWS ebenda **25**; KOSSEL u. KUTSCHER ebenda **31**; KUTSCHER ebenda **29**; SCHULZE ebenda **28**; WINTERSTEIN, zit. nach SCHULZE u. WINTERSTEIN, Ergebnisse d. Physiol. I., Abt. 1, 1902.

6) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

7) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

gibt mit $AgNO_3$ zwei Silbersalze, eines von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2$ und ein anderes von der Formel $AgNO_3 + C_6H_{14}N_2O_2 . HNO_3$. Mit Benzoylchlorid und Alkali geht das Lysin in eine gepaarte Säure, die *Lysursäure*, $C_6H_{12}(C_7H_5O)_2N_2O_2$ (DRECHSEL) über, welche der Ornithursäure homolog ist und deren schwer lösliches saures Baryumsalz zur Abscheidung des Lysins benutzt werden kann [1]). Zur Erkennung des Lysins eignet sich auch gut das ziemlich schwerlösliche Pikrat, welches bei Zusatz von Natriumpikrat zu einer nicht zu verdünnten Lösung des Hydrochlorates sich ausscheidet. Salze.

Lysatin oder Lysatinin. Die Formel dieser Substanz ist entweder $C_6H_{13}N_3O_2$ oder $C_6H_{11}N_3O + H_2O$. In jenem Falle wäre die Base dem Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, in diesem dem Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, homolog; und dies ist der Grund, warum dieser Stoff sowohl Lysatin wie Lysatinin genannt worden ist. Ob das Lysatin ein chemisches Individuum oder, was HEDIN wahrscheinlich machte, nur ein Gemenge von Lysin und Arginin ist, steht noch dahin [2]). Lysatin und Lysatinin.

Histidin, $C_6H_9N_3O_2$, ist auf Grund der Untersuchungen von S. FRÄNKEL [3]) nicht als eine Diaminosäure, sondern wahrscheinlich als Aminomethyldehydropyrimidinkarbonsäure aufzufassen. Da man es aber immer zusammen mit den Diaminosäuren gewinnt und zu den Hexonbasen rechnet, wird es hier zusammen mit den Diaminosäuren abgehandelt. Das Histidin wurde zuerst von KOSSEL als Spaltungsprodukt des Sturins entdeckt. Daraufwurde es von HEDIN unter den Spaltungsprodukten des Eiweisses bei Säurehydrolyse, von KUTSCHER unter den Produkten der Trypsinverdauung und endlich auch als Spaltungsprodukt verschiedener Proteinsubstanzen gefunden. Es kommt auch in Keimpflanzen vor (E. SCHULZE) [4]). Histidin. Vorkommen.

Das Histidin ist eine, in Wasser leicht, in Alkohol wenig lösliche, alkalisch reagierende Substanz, die in nadel- und tafelförmigen, farblosen Kristallen auftritt. Es wird von Phosphorwolframsäure gefällt, ist aber im Überschuss des Fällungsmittels löslich (FRÄNKEL). Von Silbernitrat allein wird die wässerige Lösung nicht gefällt; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser entsteht dagegen ein amorpher, in überschüssigem Ammoniak leicht löslicher Niederschlag. Von Quecksilberklorid, aber noch besser von dem Sulfate in schwefelsaurer Lösung, kann es gefällt und von den übrigen Diaminosäuren, wie auch von den Monoaminosäuren, getrennt werden (KOSSEL und PATTEN). Das Chlorhydrat kristallisiert in schönen tafelförmigen Kristallen (BAUER), löst sich ziemlich leicht in Wasser, ist aber unlöslich in Alkohol und Äther. Das Histidin ist linksdrehend, seine Lösung in Salzsäure dagegen rechtsdrehend. Beim Erwärmen gibt es die Biuretreaktion (HERZOG) [5]) und es gibt auch nach Eigenschaften. Salze. Reaktionen.

---

1) DRECHSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; vergl. auch C. WILLDENOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

2) HEDIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; SIEGFRIED ebenda **35**.

3) Sitz.-Ber. d. Wien. Akad. **112**. II. b. 1903.

4) KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; HEDIN ebenda, KUTSCHER ebenda **25**; WETZEL ebenda **26**; LAWROW ebenda **28** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**; KOSSEL und KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; HART ebenda **33**; SCHULZE ebenda **24** u. **28**.

5) KOSSEL u. PATTEN ebenda **38**; BAUER ebenda **22**; HERZOG ebenda **37**.

dem Verfahren von E. FISCHER (vergl. Xanthin Kap. 5) die WEIDELsche Reaktion (FRÄNKEL).

Darstellung und Trennung der Hexonbasen.

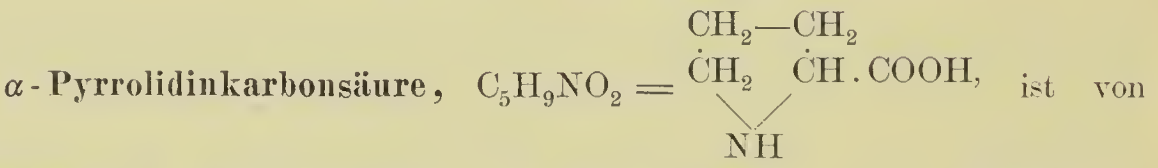
Zur Darstellung der obigen Basen kann man erst mit Phosphorwolframsäure sämtliche Basen ausfällen, wobei die Monoaminosäuren in Lösung bleiben. Der Niederschlag wird in kochendem Wasser mit Baryumhydroxyd zersetzt und aus dem neuen Filtrate die Basen als Silberverbindungen gewonnen. Bezüglich der näheren Details wird auf die oben zitierten Arbeiten von DRECHSEL und HEDIN hingewiesen. KOSSEL und KUTSCHER[1]) haben ein Verfahren hinsichtlich der Trennung des Histidins und Arginins als Silberverbindungen von dem Lysin, und endlich haben KOSSEL und PATTEN ein Verfahren zur Trennung des Histidins von Arginin mittelst Quecksilbersulfat ausgearbeitet.

Der Übersicht halber werden hier zuletzt die in einigen Proteinsubstanzen gefundenen Mengen der drei Hexonbasen (in Gewichtsprozenten) tabellarisch zusammengestellt.

Mengen der Hexonbasen

	Arginin	Lysin	Histidin
Sturin[2])	58,2	12,0	12,9
Andere Protamine[2])	62,5—84,3	0	0
Histone[2])	14,36—15,52	7,7—8,3	1,21—2,34
Kasein[3])	4,70—4,84	1,92—5,80	2,53—2,59
Syntonin (aus Fleisch)[3])	5,06	3,26	2,66
Heterosyntonose[3])	8,53	3,08—7,03	0,37—1,12
Protosyntonose[3])	4,55	3,08	3,35
Edestin[4])	11,0—14,07	1,3	1,17
Eiweiss aus Kiefersamen[4])	10,9—11,3	0,25—0,79	0,62—0,78
Glutenkasein[2])	4,4	2,15	1,16
Glutenproteine[2])	2,75—3,13	0,0	0,43—1,53
Leim [2 u. 3])	7,62—9,3	2,49—6,0	0,40
Elastin[5])	0,3	+	0,027

3. Pyrrol- und Indol-Derivate.



α-Pyrrolidinkarbonsäure, $C_5H_9NO_2 =$ CH_2—CH_2 / CH_2 $CH.COOH$ / NH, ist von E. FISCHER als Spaltungsprodukt aus Kasein (3,2 p. c.) und Eieralbumin (1,55 p. c.) und dann von ihm und seinen Mitarbeitern bei der tryptischen Kaseinverdauung und als Spaltungsprodukt von Hämoglobin (1,46 p. c.), Leim

Pyrrolidin-Karbonsäure.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; KOSSEL u. PATTEN l. c.

2) KOSSEL u. KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

3) HART ebenda **33**.

4) SCHULZE und WINTERSTEIN ebenda **33**; vergl. auch KOSSEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**. S. 3236.

5) KOSSEL u. KUTSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25** und RICHARDS u. GIES, The Americ. Journ. of Physiol. **7**.

(5,2 p. c.), Hornsubstanz (3,60 p. c.) und Seidenfibroin dargestellt worden[1]). Die so gewonnene Säure war meistens die linksdrehende Modifikation.

Diese in Wasser und Alkohol leicht lösliche Säure kristallisiert in flachen Nadeln, die bei 203—206° unter Entwickelung von Pyrrolidingeruch schmelzen. Die mit Schwefelsäure angesäuerte Lösung wird von Phosphorwolframsäure gefällt. Zur Erkennung dient das Kupfersalz und das Anhydrid der Phenylisocyanatverbindung[2]). Die inaktive Säure und ihre Verbindungen zeigen etwas abweichende Eigenschaften. Bezüglich der Darstellung wird auf Seite 74 hingewiesen. Eigenschaften.

Bei der Hydrolyse von Leim und Kasein hat E. FISCHER[3]) eine Aminosäure von der Formel $C_5H_9NO_3$ erhalten, die bei der Reduktion α-Pyrrolidinkarbonsäure liefert und nach ihm wahrscheinlich eine Oxypyrrolidin-α-Karbonsäure ist.

Skatolaminoessigsäure (Tryptophan, Proteinochromogen) $C_{11}H_{12}N_2O_2 =$

$$C_6H_4\langle{}^{C.CH_3}_{NH}\rangle C.CH(NH_2)COOH,$$

ist ein bei der Trypsinverdauung und anderen tiefergehenden Zersetzungen der Eiweissstoffe, wie bei Fäulnis, Spaltung mit Barytwasser oder Schwefelsäure, nicht aber bei der Pepsinverdauung, auftretendes Spaltungsprodukt der Eiweissstoffe, welches mit Chlor oder Brom ein rötlichviolettes Produkt, das sogenannte Proteinochrom gibt. NENCKI[4]) betrachtete das Tryptophan, wie man noch allgemein diese Säure nennt, als den Mutterstoff verschiedener tierischer Farbstoffe. Tryptophan

Die Versuche, das Tryptophan rein zu gewinnen, waren lange vergeblich, bis es HOPKINS und COLE[5]) gelang, eine kristallisierende Substanz darzustellen, welche sie als das wahre Tryptophan betrachteten. Diese Substanz, die Skatolaminoessigsäure, kristallisiert in glänzenden Platten, die in heissem Wasser leicht, in kaltem schwieriger und in Alkohol wenig löslich sind. Bei hinreichend starkem Erhitzen liefert sie Indol und Skatol. Sie gibt die Reaktion von ADAMKIEWICZ-HOPKINS und eine rosarote Farbe bei Zusatz von Bromwasser (Tryptophanreaktion). Taucht man einen in Salzsäure eingetauchten und mit Wasser abgespülten Fichtenspan in die konzentrierte Tryptophanlösung, so nimmt er nach dem Trocknen eine Purpurfarbe an (Pyrrolreaktion). Das Tryptophan Eigenschaften. Reaktionen.

1) E. FISCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33** u. **35**. Vergl. im übrigen Fussnote 5, S. 67.

2) Über die Darstellung der Phenylisocyanatverbindungen der Aminosäuren, vergl. man PAAL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27**; MOUNEYRAT ebenda **33** und HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Aufl.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35** u. **36**.

4) Über das Tryptophan vergl. man STADELMANN, Zeitschr. f. Biologie **26**; NEUMEISTER ebenda **26**; NENCKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; BEITLER ebenda **31**; KURAJEFF; Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**; KLUG, PFLÜGERS Arch. **86**.

5) Journal of Physiol. **27**.

liefert, wie HOPKINS und COLE[1]) später zeigten, bei anaërober Fäulnis Skatolessigsäure und bei aërober Fäulnis Skatolkarbonsäure, Skatol und Indol.

Bezüglich des etwas umständlichen Darstellungsverfahrens muss auf die Originalabhandlungen von HOPKINS und COLE verwiesen werden.

Skatosin.

Skatosin, $C_{10}H_{16}N_2O_2$, ist eine erst von BAUM bei der Pankreasselbstverdauung erhaltene, später von SWAIN weiter studierte Base, die beim Schmelzen mit Kaliumhydroxyd einen indol- oder skatolähnlichen Geruch entwickelt. Eine mit dem Skatosin vielleicht indentische Substanz hat LANGSTEIN[2]) bei sehr anhaltender peptischer Verdauung von Bluteiweiss erhalten.

Die Fäulnisprodukte der Eiweissstoffe sollen teils im Kapitel 9 (Darmfäulnis) und teils im Kapitel 15 (Fäulnisprodukte im Harne) abgehandelt werden.

---

1) Journal of Physiol. **29**. Vergl. auch ELLINGER u. GENTZEN, HOFMEISTERS Beitr. **4**.

2) BAUM, HOFMEISTERS Beitr. **3**; SWAIN ebenda; LANGSTEIN vergl. HOFMEISTER, Über Bau und Gruppierung der Eiweisskörper, in Ergebnisse d. Physiol. **1**. Abt. 1. 1902.

Drittes Kapitel.

Die Kohlehydrate.

Die mit diesem Namen bezeichneten Stoffe kommen besonders reichlich in dem Pflanzenreiche vor. Wie die Proteinstoffe die Hauptmasse der festen Teile der tierischen Gewebe bilden, so stellen nämlich die Kohlehydrate ihrerseits die Hauptmasse der Trockensubstanz des Pflanzenleibes dar. In dem Tierreiche kommen sie dagegen verhältnismässig spärlich, teils frei und teils als Bestandteile mehr komplexer Moleküle, der Proteide, vor. Als Nahrungsmittel sind sie sowohl für Menschen wie für Tiere von ausserordentlich grosser Bedeutung.

Vorkommen der Kohlehydrate.

Die Kohlehydrate enthalten nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Die zwei letztgenannten Elemente finden sich in der Regel in ihnen in derselben Relation wie im Wasser, also in der Relation 2 : 1; und dies ist der Grund, warum man ihnen seit alters her den Namen Kohlehydrate gegeben hat. Dieser Name ist indessen, streng genommen, nicht ganz zutreffend, denn abgesehen davon, dass es Stoffe gibt, welche, wie die Essigsäure und Milchsäure, keine Kohlehydrate sind und dennoch Sauerstoff und Wasserstoff in derselben Relation wie das Wasser enthalten, kennt man auch Zucker (die Rhamnose $C_6H_{12}O_5$), welche die fraglichen Elemente in einem anderen Verhältnisse enthalten. Früher glaubte man auch die Kohlehydrate als Stoffe charakterisieren zu können, die im Moleküle 6 Atome Kohlenstoff oder ein Vielfaches davon enthalten; aber auch diese Anschauung ist nicht stichhaltig. Man kennt nämlich wahre Kohlehydrate, die weniger als 6, aber auch solche, die 7, 8 und 9 Kohlenstoffatome im Moleküle enthalten.

Definition der Kohlehydrate.

Äussere Eigenschaften oder Charaktere, welche allen Kohlehydraten gemeinsam sind und sie als eine besondere Gruppe von anderen Stoffen unterscheiden, gibt es ebenfalls nicht, denn die verschiedenen Kohlehydrate sind im Gegenteil hinsichtlich ihrer äusseren Eigenschaften in vielen Fällen sehr verschiedenartig. Unter solchen Umständen muss es schwierig sein, eine zutreffende Definition der Kohlehydrate zu geben.

In chemischer Hinsicht kann man indessen sagen, dass alle Kohlehydrate aldehyd- oder ketonartige Derivate mehrwertiger Alkohole sind. Die einfachsten

Aldehyd- oder Ketonderivate.

Kohlehydrate, die einfachen Zuckerarten oder Monosaccharide, sind nämlich entweder Aldehyde oder Ketone derartiger Alkohole, und die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate scheinen durch Anhydridbildung aus jenen entstanden zu sein. Tatsache ist es jedenfalls, dass die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate bei der hydrolytischen Spaltung entweder je zwei oder auch mehrere Moleküle von einfachen Zuckerarten liefern können.

Dem nun Gesagten entsprechend teilt man auch allgemein die Kohlehydrate in drei Hauptgruppen ein, nämlich in *Monosaccharide, Disaccharide* und *Polysaccharide.*

Unsere Kenntnis von den Kohlehydraten und deren Strukturverhältnissen ist in neuerer Zeit, Dank den bahnbrechenden Untersuchungen von KILIANI[1]) und ganz besonders von E. FISCHER[2]), höchst bedeutend erweitert worden.

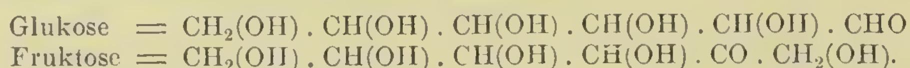
Da die Kohlehydrate hauptsächlich im Pflanzenreiche vorkommen, kann es selbstverständlich nicht hier am Platze sein, eine ausführliche Besprechung der zahlreichen bekannten Kohlehydrate zu geben. Dem Plane dieses Buches gemäss wird hier nur eine kurzgedrängte Übersicht geliefert, und es können hierbei nur diejenigen Kohlehydrate berücksichtigt werden, die entweder im Tierreiche vorkommen oder als Nährstoffe für Menschen und Tiere von besonderer Bedeutung sind.

Monosaccharide.

Aldosen und Ketosen.

Sämtliche Zuckerarten, sowohl die Mono- wie die Disaccharide, werden hinsichtlich der Nomenklatur durch die Endung „ose“ charakterisiert, die an einen die Herkunft oder andere Beziehungen andeutenden Stamm angefügt wird. Je nach der Anzahl der in dem Moleküle vorkommenden Kohlenstoff- oder, richtiger, Sauerstoffatome, kann man dem entsprechend auch die Monosaccharide in *Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen, Heptosen* u. s. w. einteilen.

Sämtliche Monosaccharide sind entweder Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole. Jene Zuckerarten werden *Aldosen,* diese dagegen *Ketosen* genannt. Die gewöhnliche Glukose ist also z. B. eine Aldose, der gewöhnliche Fruchtzucker dagegen eine Ketose. Diese Verschiedenheit findet in den Strukturformeln der zwei Zuckerarten ihren Ausdruck.



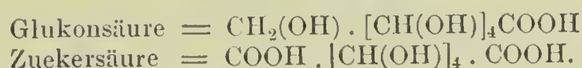
Glukose = $CH_2(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CHO$
Fruktose = $CH_2(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CH(OH) . CO . CH_2(OH)$.

Auch bei der Oxydation kommt dieser Unterschied zum Vorschein. Die Aldosen kann man nämlich hierbei in Oxysäuren von gleicher Kohlenstoffzahl

1) Vergl. Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **18**, **19** u. **20**.

2) Vergl. besonders E. FISCHERS Vortrag: „Synthesen in der Zuckergruppe“ ebenda **23**, S. 2114. Eine vorzügliche Arbeit über die Kohlehydrate ist: „Kurzes Handbuch der Kohlehydrate“ von B. TOLLENS, Breslau, Bd. **2** 1895 u. Bd. **1** 2. Auflage 1898, welche Arbeit auch ein sehr vollständiges Literaturverzeichnis enthält.

überführen, die Ketosen dagegen nur in Säuren von niederer Kohlenstoffzahl. Bei milder Oxydation liefern die Aldosen einbasische Oxysäuren, bei kräftigerer Oxydation dagegen zweibasische. So liefert die gewöhnliche Glukose im ersteren Falle Glukonsäure und im letzteren Zuckersäure.



Glukonsäure = $CH_2(OH) . [CH(OH)]_4COOH$
Zuckersäure = $COOH . [CH(OH)]_4 . COOH$.

Oxysäuren.

Die einbasischen Oxysäuren sind von grosser Bedeutung für die künstliche Darstellung der Monosaccharide. Diese Säuren können nämlich als Laktone durch naszierenden Wasserstoff in die zugehörigen Aldehyde — d. h. die entsprechenden Zuckerarten — übergeführt werden. Andererseits können sie auch durch Erhitzen mit Chinolin, Pyridin etc. in stereoisomere Säuren übergehen, aus denen dann durch Reduktion stereoisomere Zuckerarten hervorgehen können.

Unter den Monosacchariden und besonders unter den Hexosen kommen zahlreiche Isomerien vor. In einigen Fällen, wie z. B. bei dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker, handelt es sich hierbei um eine verschiedene Konstitution (Aldosen oder Ketosen), in den meisten Fällen aber um durch die Gegenwart von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bedingte Stereoisomerien.

Die entsprechenden Alkohole.

Durch naszierenden Wasserstoff kann man die Monosaccharide in die entsprechenden mehrwertigen Alkohole überführen. So geht die Arabinose, welche eine Pentose, $C_5H_{10}O_5$, ist, in den fünfwertigen Alkohol Arabit, $C_5H_{12}O_5$, über. Die drei Hexosen Glukose, Fruktose und Galaktose, $C_6H_{12}O_6$, gehen in die entsprechenden drei Hexite Sorbit, Mannit und Dulcit, $C_6H_{14}O_6$, über. Bei dieser Reduktion erhält man indessen zugleich auch einen zweiten, isomeren Alkohol; bei der Reduktion von Lävulose neben Mannit also auch Sorbit. Umgekehrt kann man durch vorsichtige Oxydation der mehrwertigen Alkohole die entsprechenden Zuckerarten darstellen.

Ebenso wie die gewöhnlichen Aldehyde und Ketone können auch die Zuckerarten Cyanwasserstoff aufnehmen. Es werden hierbei Cyanhydrine gebildet. Diese Additionsprodukte sind von besonderem Interesse dadurch, dass sie die künstliche Darstellung von kohlenstoffreicheren Zuckerarten aus kohlenstoffärmeren ermöglichen.

Geht man z. B. von der Glukose aus, so entsteht aus ihr durch Anlagerung von Cyanwasserstoff Glukocyanhydrin nach dem Schema: $CH_2(OH) . [CH(OH)]_4 . COH + HCN = CH_2(OH) . [CH(OH)]_4 . CH(OH) . CN$. Durch Verseifung geht aus ihm die entsprechende Oxysäure hervor: $CH_2OH . [CH(OH)]_4 . CH(OH) . CN + 2H_2O = CH_2(OH) . [CH(OH)]_4 . CH(OH) . COOH + NH_3$. Aus dem Lakton dieser Säure erhält man dann durch Einwirkung von naszierendem Wasserstoff die Glukoheptose, $C_7H_{14}O_7$.

Mit Hydroxylamin geben die Monosaccharide die entsprechenden Oxime, die Glukose z. B. Glukosoxim $CH_2(OH) . [CH(OH)]_4 . CH : N . OH$. Diese Verbindungen sind von Wichtigkeit dadurch, dass sie, wie WOHL[1]) gefunden hat, den Ausgangspunkt für den Abbau der Zuckerarten, d. h. für die Darstellung von kohlenstoffärmeren Zuckerarten aus kohlenstoffreicheren, z. B. Pentosen aus Hexosen darstellen. (Vergl. WOHL a. a. O.)

Reduzierende Eigenschaften.

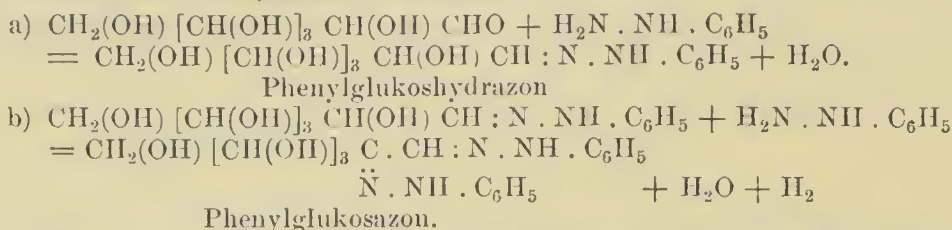
Die Monosaccharide sind wie die Aldehyde stark reduzierende Stoffe. Aus ammoniakalischer Silberlösung scheiden sie metallisches Silber ab und ebenso reduzieren sie beim Erwärmen in alkalischer Lösung mehrere Metalloxyde, wie Kupfer-, Wismut- und Quecksilberoxyd. Dieses Verhalten ist von grosser Bedeutung für den Nachweis und die quantitative Bestimmung der Zuckerarten.

Mit Phenylhydrazin oder substituierten Phenylhydrazinen geben die Zuckerarten unter Wasseraustritt erst Hydrazone, aus denen dann bei weiterer Ein-

[1]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **26**, S. 730.

wirkung von Hydrazin beim Erwärmen in essigsaurer Lösung Osazone entstehen. Die Reaktion verläuft nach folgendem Schema:

Phenyl-hydrazin-reaktion.



$$\text{a) } CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CHO + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 = CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2O.$$

Phenylglukoshydrazon

$$\text{b) } CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,CH(OH)\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 = CH_2(OH)\,[CH(OH)]_3\,\underset{\ddot{N}\,.\,NH\,.\,C_6H_5}{C}\,.\,CH : N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2O + H_2$$

Phenylglukosazon.

Der Wasserstoff wird indessen nicht frei, sondern wirkt auf ein zweites Molekül Phenylhydrazin ein und spaltet es in Anilin und Ammoniak. $H_2N\,.\,NH\,.\,C_6H_5 + H_2 = H_2N\,.\,C_6H_5 + NH_3$.

Die Osazone sind meistens gelbgefärbte, kristallinische Verbindungen, die durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und optisches Verhalten voneinander sich unterscheiden und infolge hiervon für die Charakterisierung der einzelnen Zuckerarten eine grosse Bedeutung gewonnen haben. Sie sind aber auch in anderen Hinsichten von grosser Wichtigkeit für das Studium der Kohlehydrate geworden. Sie eignen sich nämlich sehr gut zur Abscheidung der Zuckerarten aus Lösungen, in denen sie zusammen mit anderen Stoffen vorkommen, und sie sind ferner auch für die künstliche Darstellung der Zuckerarten von grosser Bedeutung. Bei der Spaltung durch kurzdauerndes gelindes Erwärmen mit rauchender Salzsäure (für Disaccharide noch besser mit Benzaldehyd)[1], geben sie nämlich sogen. Osone, welche durch Reduktion in Glukosen, am öftesten in Ketosen übergehen.

Osazone.

Auch in anderer Weise kommt man von den Osazonen zu den entsprechenden Zuckern (Ketosen), nämlich durch direkte Reduktion der ersteren mit Essigsäure und Zinkstaub. Hierbei entsteht zuerst das entsprechende Osamin, aus Phenylglukosazon entsteht Isoglukosamin, aus dem darauf durch Behandlung mit salpetriger Säure der Zucker, in diesem Falle Fruchtzucker entsteht.

Zucker aus Hydrazonen

Aus den Hydrazonen erhält man den Zucker durch Zersetzung mit Benzaldehyd (HERZFELD) oder mit Formaldehyd (RUFF und OLLENDORFF)[2]. Letzterer ist besonders anwendbar, wenn man substituierte Hydrazine, namentlich Benzylphenyl-hydrazin verwendet.

Osimine und Osamine.

Mit Ammoniak können die Glukosen Verbindungen eingehen, die man als Osamine aufgefasst hat (LOBRY DE BRUYN), die aber nach E. FISCHER[3]) zum Unterschied von den wahren Osaminen besser Osimine genannt werden. Aus einem solchen Osimin kann man durch Einwirkung von Ammoniak und Blausäure die entsprechende Osaminsäure erhalten, aus deren Salzsäurelakton durch Reduktion mit Natriumamalgam Osamin entsteht. In dieser Weise haben E. FISCHER und LEUCHS, ausgehend von d-Arabinose erst d-Arabinosimin, dann d-Glukosaminsäure und endlich aus ihr Lakton das im Tierreich vorkommende d-Glukosamin, welches dem oben genannten Isoglukosamin isomer

1) E. FISCHER u. ARMSTRONG, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

2) HERZFELD ebenda **28**; RUFF u. OLLENDORFF ebenda **32**.

3) LOBRY DE BRUYN ebenda **28**; E. FISCHER ebenda **35**.

ist, künstlich dargestellt. In ähnlichrr Weise erhielten sie[1]) aus l-Arabinose l-Glukosamin.

Durch Einwirkung von Salzsäure auf alkoholische Zuckerlösungen erhält man, wie E. FISCHER und seine Schüler gezeigt haben, ätherartige Verbindungen, die man Glukoside nennt. Ähnliche Glukoside, meistens Verbindungen mit aromatischen Substanzen, kommen sehr verbreitet im Pflanzenreiche vor. Auch die mehr zusammengesetzten Kohlehydrate können nach FISCHER als Glukoside der Zucker angesehen werden. So ist beispielsweise die Maltose das Glukosid und der Milchzucker das Galaktosid des Traubenzuckers. Glukoside.

Durch die Einwirkung von Alkalien, selbst in kleinen Mengen, wie auch von alkalischen Erden und Bleihydroxyd kann, wie LOBRY DE BRUYN und ALBERDA VAN EKENSTEIN[2]) gezeigt haben, eine wechselseitige Umwandlung von Zuckerarten wie Glukose, Fruktose und Mannose ineinander stattfinden. Übergang der Zuckerarten in einander.

Bei der Einwirkung von Kali oder Natron entstehen hierbei aus jeder der drei Zuckerarten, Glukose, Fruktose und Galaktose, vier andere Zucker, darunter zwei Ketosen. Es entstehen also z. B. aus der Glukose zwei Ketosen — Fruktose und Pseudofruktose — ferner Mannose und ein nicht gärungsfähiger Zucker, die Glutose. Aus der Galaktose entstehen Talose und Galtose nebst zwei Ketosen, die Tagatose und Pseudotagatose.

Ein Übergang verschiedener Zuckerarten ineinander kommt auch im Tierkörper vor. NEUBERG und MAYER[3]) haben nämlich in Versuchen an Kaninchen den direkten teilweisen Übergang der verschiedenen Mannosen in die entsprechenden Glukosen verfolgen können.

Die Monosaccharide sind farb- und geruchlose, neutral reagierende und süss schmeckende, in Wasser leicht, in absolutem Alkohol im allgemeinen schwer und in Äther nicht lösliche Stoffe, die wenigstens zum Teil in reinem Zustande gut kristallisierbar sind. Sie sind optisch aktiv, teils links- und teils rechtsdrehend, es gibt aber auch optisch inaktive (racemische) Modifikationen, die von zwei in optischer Hinsicht entgegengesetzten Komponenten gebildet sind. Eigenschaften der Monosaccharide.

Es liegt nahe zur Hand, die Kohlehydrate, je nachdem sie linksdrehend, lävogyr, rechtsdrehend, dextrogyr, oder optisch inaktiv sind, mit den Buchstaben l, d und i zu bezeichnen. Dies ist auch in der Tat zum Teil gebräuchlich. So wird die rechtsdrehende Glukose als d-Glukose, die linksdrehende als l-Glukose und die inaktive als i-Glukose bezeichnet. EMIL FISCHER hat indessen diese Zeichen in einem anderen Sinne gebraucht. Er bezeichnet nämlich hierdurch nicht das optische Verhalten, sondern vielmehr die Zusammengehörigkeit verschiedener Zuckerarten untereinander. So bezeichnet er z. B. die linksdrehende Fruktose nicht als l-Fruktose, sondern als d-Fruktose, um dadurch ihre nahe Beziehung zu der rechtsdrehenden d-Glukose zu zeigen. Diese Bezeichnungsweise ist allgemein akzeptiert worden und die oben

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36** u. **35**, S. 3787.

2) Ebenda 28, S. 3078; Bull. soc. chim. de Paris (3) **15**; Chem. Zentralbl. 1896. **2** u. 1897. **2**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

genannten Zeichen sagen also nur in wenigen Fällen etwas über das optische Verhalten aus.

Als „spez. Drehung" bezeichnet man die Ablenkung in Kreisgraden, welche von 1 g Substanz, in 1 ccm Flüssigkeit gelöst, bei einer Röhrenlänge von 1 dcm bewirkt wird. Die Ablesung geschieht nunmehr allgemein bei + 20° C und bei homogenem Natronlicht. Die sp. Drehung, bei dieser Beleuchtung mit α (D) bezeichnet, drückt man durch die Formel $(\alpha)D = \pm \frac{\alpha}{p \cdot l}$ aus, in welcher α die abgelesene Drehung, l die Länge der Röhre in dcm und p die Gewichtsmenge Substanz in 1 ccm Flüssigkeit bedeutet. Umgekehrt lässt sich, wenn die sp. Drehung bekannt ist, der Prozentgehalt P an Substanz nach der Formel $P = \frac{100\,\alpha}{s \cdot l}$, in welchem s die bekannte sp. Drehung bedeutet, berechnen.

Sp. Drehung.

Eine frisch bereitete Zuckerlösung zeigt oft eine andere Drehung als wenn sie einige Zeit gestanden hat. Nimmt das Drehungsvermögen allmählich ab, so bezeichnet man dies als Birotation oder Mehrdrehung, während eine allmähliche Zunahme des Drehungsvermögens dagegen als Halbrotation oder Wenigerdrehung bezeichnet wird.

Mit Hefe vergären einige, aber nicht alle Monosaccharide, und es sollen angeblich nur die Zuckerarten mit 3, 6 oder 9 Atomen Kohlenstoff im Moleküle mit Hefe vergärbar sein. Ganz unzweifelhaft dürfte allerdings die Gärfähigkeit mit reiner Hefe nur für die Hexosengruppe bewiesen sein; sie kommt aber nicht einmal allen Hexosen zu. Diese Beschränkung der Gärfähigkeit auf nur gewisse Monosaccharide steht nach E. Fischer, ebenso wie die Wirkung der invertierenden Enzyme auf Disaccharide und Glukoside, in naher Beziehung zu der sterischen Konfiguration der Zuckerarten (vergl. Kap. 1). Diese verschiedene Konfiguration ist übrigens von Bedeutung nicht nur für die Einwirkung niederer Lebewesen auf die Zuckerarten, sondern auch für das Verhalten derselben in den höher entwickelten Organismen. So haben die Untersuchungen von Neuberg und Wohlgemuth[1]) über Arabinosen und von Neuberg und Mayer[2]) über Mannosen gelehrt, dass vom Kaninchen die l-Arabinose und die d-Mannose viel besser als die d- und i-Arabinosen, bezw. l- und i-Mannosen verwertet werden, und sie haben ferner gezeigt, dass die bei niederen Organismen vielfach beobachtete Tendenz, inaktive Substanzen in die optisch aktiven Komponenten zu zerlegen, auch bei höheren Organismen besteht.

Gärung und sterische Konfiguration.

Durch Einwirkung niederer Organismen verschiedener Art können die Zuckerarten auch verschiedenen anderen Gärungen, wie Milchsäure- und Buttersäuregärung und der schleimigen Gärung, unterliegen.

Die einfachen Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur als solche fertig gebildet vor, was namentlich mit den beiden, sehr wichtigen Zuckerarten dem Traubenzucker und dem Fruchtzucker der Fall ist. In reichlichen Mengen kommen sie ferner in der Natur als mehr zusammengesetzte Kohlehydrate (Di- und Polysaccharide) aber auch als esterartige Verbindungen mit verschiedenen Substanzen, als sogen. Glukoside, vor.

Vorkommen der Monosaccharide.

Unter den bisher bekannten Gruppen von Monosacchariden sind diejenigen, welche weniger als fünf oder mehr als sechs Atome Kohlenstoff im Moleküle

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

2) Ebenda **37**.

enthalten, zwar von hohem wissenschaftlichem Interesse aber ohne weitere Bedeutung für die Tierchemie. Von den zwei übrigen Gruppen ist die Hexosengruppe die unverhältnismässig wichtigste, indem man nämlich seit alters her eigentlich nur die Kohlehydrate mit sechs Atomen Kohlenstoff als wahre Kohlehydrate betrachtet hat. Da man aber auch die Pentosen vielfach zum Gegenstand tierchemischer Untersuchungen gemacht hat, müssen sie hier, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

Pentosen ($C_5H_{10}O_5$).

Die Pentosen sind in der Regel nicht als solche in der Natur gefunden, sondern entstehen durch hydrolytische Spaltung von mehr komplexen Kohlehydraten, den sogen. Pentosanen, besonders durch Kochen von Gummiarten mit verdünnter Mineralsäure. Die Pentosane kommen im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor und sind besonders für den Aufbau gewisser Pflanzenbestandteile von grosser Bedeutung. Im Tierreiche sind die Pentosen zuerst von SALKOWSKI und JASTROWITZ in dem Harne eines Morphinisten und darauf von SALKOWSKI und anderen mehrmals im Harne des Menschen gefunden worden. In mehreren Fällen von Diabetes beim Menschen, wie auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes, haben KÜLZ und VOGEL[1]) kleine Mengen von Pentose im Harne nachweisen können. Pentose kommt ferner als Spaltungsprodukt eines vom Verf. aus dem Pankreas dargestellten Nukleoproteides vor und scheint übrigens nach den Beobachtungen von BLUMENTHAL ein Bestandteil von Nukleoproteiden verschiedener Organe, wie Thymus, Thyreoidea, Gehirn, Milz und Leber zu sein. Über die Mengen der aus verschiedenen Organen erhältlichen Pentosen liegen Angaben von GRUND und von BENDIX und EBSTEIN[2]) vor. Vorkommen der Pentosen.

Als Nahrungsmittel für die pflanzenfressenden Tiere sind sowohl die Pentosane (STONE, SLOWTZOFF) wie die Pentosen von grosser Bedeutung. Über den Wert der letzteren liegen von SALKOWSKI, CREMER, NEUBERG und WOHLGEMUTH[3]) an Kaninchen und Hühnern angestellte Versuche vor, aus welchen hervorgeht, dass diese Tiere Pentosen verwerten und sogar zur Glykogenbildung gebrauchen können, wobei es dahingestellt sein mag, inwieweit die Pentosen als echte oder nur indirekte Glykogenbildner wirksam sind (vergl. Kap. 8). Beim Menschen scheinen zwar die Pentosen resorbiert und zum Teil Nährwert der Pentosen.

1) SALKOWSKI u. JASTROWITZ, Zentralbl. f. d. Med. Wiss. 1892, S. 337 u. 593; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1865; BIAL, Zeitschr. f. klin. Med. **39**; BIAL u. BLUMENTHAL, Deutsch. Med. Wochenschr. 1901, Nr. 2; KÜLZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie **32**.

2) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; auch SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1895; BLUMENTHAL, Zeitschr. f. klin. Med. **34**. 1898; GRUND, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; BENDIX u. EBSTEIN, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **2**.

3) STONE, Amer. Chem. Journ. **14**; zitiert bei NEUBERG u. WOHLGEMUTH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; SLOWTZOFF ebenda **34**; SALKOWSKI l. c., Zentralbl.; CREMER, Zeitschr. f. Biologie **29** u. **42**; NEUBERG u. WOHLGEMUTH l. c.

verwertet zu werden, sie gehen aber, selbst in kleinen Mengen eingenommen, zum Teil in den Harn über[1]).

Die natürlich vorkommenden Pentosen sind reduzierende Aldosen, die allgemein zu den mit Hefe nicht gärenden Zuckerarten gerechnet werden. Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor (SALKOWSKI, BENDIX, SCHÖNE und TOLLENS), nach denen auch Pentosen vergären können[2]). Von Fäulnisbakterien werden sie leicht zersetzt. Beim Erhitzen mit Salzsäure liefern sie Furfurol aber keine Lävulinsäure. Das bei Destillation mit Salzsäure übergehende Furfurol kann mit Anilinacetatpapier, welches vom Furfurol schön rot gefärbt wird, nachgewiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung kann man nach der Methode von TOLLENS das überdestillierte Furfurol mit Phloroglucin in Phloroglucid überführen und als solches wägen (vergl. TOLLENS und KRÖBER, GRUND, BENDIX und EBSTEIN[3]). Als besonders brauchbare Pentosenreaktionen sind die zwei folgenden (von TOLLENS) zu bezeichnen.

Eigenschaften.

Orcinprobe. Die *Orcin-Salzsäureprobe.* Man vermischt die Lösung, bezw. das Wasser, in welches die Substanz eingetragen wurde, mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure, fügt etwas Orcin in Substanz hinzu und erhitzt. Bei Gegenwart von Pentose wird die Farbe der Lösung rötlich blau, später blaugrün, und bei spektroskopischer Untersuchung sieht man einen Absorptionsstreifen zwischen C und D. Kühlt man bis zur Lauwärme ab und schüttelt mit Amylalkohol, so erhält man eine blaugrüne Lösung, welche denselben Streifen zeigt.

Die *Phloroglucin-Salzsäureprobe* wird in derselben Weise mit Anwendung von Phloroglucin ausgeführt. Die beim Erhitzen schön kirschrot werdende Flüssigkeit wird bald trübe und ein Ausschütteln mit Amylalkohol ist deshalb hier besonders zweckmässig. Die rote amylalkoholische Lösung zeigt einen Streifen zwischen D und E. Die Orcinprobe ist aus mehreren Gründen besser als die Phloroglucinprobe (SALKOWSKI, NEUBERG)[4]). Über die Anwendbarkeit dieser Proben bei Harnuntersuchungen vergl. man Kap. 15.

Phloroglucinprobe.

Arabinosen. Die von NEUBERG[5]) aus Menschenharn isolierte Pentose ist i-Arabinose. Sie konnte aus dem Harne als Diphenylhydrazon isoliert werden, aus dem darauf durch Spaltung mit Formaldehyd die Arabinose regeneriert wurde. Die i-Arabinose kristallisiert, schmeckt süss, ist optisch inaktiv und schmilzt bei 163—164° C. Ihr Diphenylhydrazon schmilzt bei 206 C, ist unslöslich in kaltem Wasser und Alkohol, leicht löslich in Pyridin. Das Osazon schmilzt bei 166—168° C.

Arabinosen.

[1]) Vergl. EBSTEIN, VIRCHOWS Arch **129**; TOLLENS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**, S. 1208; CREMER l. c.; LINDEMANN u. MAY, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **56**; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chemie **30**.

[2]) SALKOWSKI, ebenda **30**; BENDIX, vergl. Chem. Zentralbl. 1900. I.; SCHÖNE u. TOLLENS ebenda 1901. I.

[3]) BENDIX u. EBSTEIN l. c., wo man die Literatur findet.

[4]) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; NEUBERG ebenda **31**.

[5]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **33**.

Die rechtsdrehende l-Arabinose erhält man durch Kochen von arabischem Gummi oder Kirschgummi mit verdünnter Schwefelsäure. Die d-Arabinose ist synthetisch dargestellt worden. Beide Arabinosen geben Diphenylhydrazone von dem Schmelzpunkte 216—218°.

Xylosen. Die einzige Organpentose, deren Isolierung bisher gelungen ist, ist die von NEUBERG[1]) aus dem Pankreasproteide isolierte l-Xylose, welche also mit der im Pflanzenreiche weit verbreiteten, aus Holzgummi durch Kochen mit verdünnten Säuren erhältlichen Xylose identisch ist. Die Xylose kristallisiert, schmilzt bei 153—154° C, löst sich sehr leicht in Wasser, schwer in Alkohol, ist schwach rechtsdrehend $(\alpha)\ D = + 18{,}1^0$ und gibt ein Phenylosazon, welches bei 159—160° C schmilzt. Xylosen.

Hexosen ($C_6H_{12}O_6$).

Zu dieser Gruppe gehören die wichtigsten und am besten bekannten einfachen Zuckerarten, und die übrigen (mit Ausnahme der Arabinose und des Inosits) seit alters her als Kohlehydrate betrachteten Stoffe sind Anhydride derselben. Einige Hexosen, wie der Traubenzucker und der Fruchtzucker, kommen teils als solche in der Natur fertig gebildet vor und teils entstehen sie durch hydrolytische Spaltung anderer, mehr zusammengesetzten Kohlehydrate oder Glukoside. Andere, wie die Mannose oder Galaktose, entstehen durch hydrolytische Spaltung anderer Naturprodukte und wiederum einige, wie die Gulose, die Talose u. a., sind bisher nur künstlich gewonnen worden. Vorkommen der Hexosen

Alle Hexosen, wie auch die Anhydride derselben geben beim Sieden mit passend verdünnten Mineralsäuren neben Ameisensäure und Huminsubstanzen Lävulinsäure, $C_5H_8O_3$. Die Hexosen sind zum Teil mit Hefe vergärbar, doch vergären die nur künstlich dargestellten Hexosen nicht oder jedenfalls nur sehr schwer und unvollständig.

Die Hexosen sind teils Aldosen und teils Ketosen. Zu jener Gruppe gehören Mannose, Glukose, Gulose, Galaktose und Talose, zu dieser gehören die Fruktose und wahrscheinlich auch die Sorbinose. Man unterscheidet ferner zwischen den d-, l- und i-Modifikationen, also z. B. zwischen d-, l- und i-Glukose, und die Anzahl der Isomerien ist also sehr gross. Hexosen.

Die meisten und wichtigsten Synthesen von Kohlehydraten rühren von E. FISCHER und seinen Schülern her und sie fallen hauptsächlich innerhalb der Hexosengruppe. Aus diesem Grunde muss hier die Synthese der Hexosen, wenn auch nur in grösster Kürze, besprochen werden.

Die erste künstliche Darstellung von Zucker rührt von BUTLEROW her. Bei der Behandlung von Trioxymethylen, einem Polymeren des Formaldehydes mit Kalkwasser erhielt er nämlich einen schwach süss schmeckenden Sirup, Methylenitan. Von viel grösserer Bedeutung waren indessen die Arbeiten von O. LOEW[2]), dem es gelang durch Kondensation von

---

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

2) BUTLEROW, Ann. d. Chem. u. Pharm. **120**, Compt. rend. **53**; O. LOEW, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **33** u. Ber. d. d. Chem. Gesellsch. Bde. **20**, **21**, **22**.

Formaldehyd bei Gegenwart von Basen ein Gemenge von mehreren Zuckerarten darzustellen, aus dem er einen gärungsfähigen, von ihm Methose genannten Zucker isolierte. Die wichtigsten und umfassendsten Zuckersynthesen rühren aber von E. FISCHER [1]) her.

Der Ausgangspunkt derselben ist die α-Akrose, die unter den Kondensationsprodukten des Formaldehydes vorkommt, die aber ihren Namen daher erhalten hat, dass sie aus Akroleinbromid durch Einwirkung von Basen entsteht (FISCHER). Man erhält sie auch neben β-Akrose durch Oxydation von Glyzerin mit Brom bei Gegenwart von Natriumkarbonat und Behandlung des entstandenen Gemenges mit Alkali. Bei der Oxydation mit Brom entsteht nämlich ein Gemenge von Glyzerinaldehyd, $CH_2OH \cdot CH(OH) \cdot CHO$, und Dioxyaceton, $CH_2(OH) \cdot CO \cdot CH_2OH$, welche beide Stoffe als wahre Zucker — Glyzerosen oder Triosen — bezeichnet werden können. Durch die Alkalieinwirkung findet, wie es scheint, eine Kondensation zu Hexosen statt.

Die α-Akrose kann durch Umwandlung in ihr Osazon und Zurückverwandlung desselben in Zucker aus dem obigen Gemenge isoliert und rein gewonnen werden. Die α-Akrose ist identisch mit der i-Fruktose. Mit Hefe vergärt die eine Hälfte derselben, die linksdrehende d-Fruktose, während die rechtsdrehende l-Fruktose zurückbleibt. In dieser Weise gelingt also die Darstellung der i- und l-Fruktose.

Synthesen der Hexosen

Durch Reduktion der α-Akrose entsteht α-Akrit, welcher mit dem i-Mannit identisch ist. Durch Oxydation von i-Mannit erhält man i-Mannose, von welcher bei der Gärung nur die l-Mannose zurückbleibt. Durch weitere Oxydation liefert die i-Mannose i-Mannonsäure. Durch Überführung dieser Säure in Strychnin- oder Morphinsalz können durch fraktionierte Kristallisation die Salze der zwei aktiven Mannonsäuren getrennt werden. Aus diesen zwei Säuren, der d- und l-Mannonsäure, kann man die zwei entsprechenden Mannosen durch Reduktion gewinnen.

Aus der d-Mannose erhält man, mit dem Osazon als Zwischenstufe, in oben S. 86 angegebener Weise die d-Fruktose, und es bleibt also nur noch übrig, die Entstehung der Glukosen zu besprechen. Die d- und l-Mannonsäuren gehen durch Erhitzen mit Chinolin zum Teil in d- und l-Glukonsäuren über, und durch Reduktion dieser Säuren erhält man d-, bezw. l-Glukose. Diese letztere stellt man indessen noch besser aus l-Arabinose durch die Cyanhydrinreaktion und mit der l-Glukonsäure als nächste Zwischenstufe dar. Aus der Verbindung der l- und d-Glukonsäure zu i-Glukonsäure erhält man durch Reduktion die i-Glukose.

Synthesen.

Ein besonderes Interesse hat die künstliche Darstellung von Zucker durch Kondensation von Formaldehyd gewonnen, indem nämlich nach der Assimilationshypothese von BAEYER in der Pflanze bei der Reduktion der Kohlensäure zuerst Formaldehyd gebildet wird, aus dem darauf durch Kondensation der Zucker entstehen soll. Durch besondere Versuche an der Alge Spirogyra hat BOKORNY [2]) gezeigt, dass formaldehydschwefligsaures Natron von den lebenden Algenzellen gespalten wird. Der freigewordene Formaldehyd wird sofort zu Kohlehydrat kondensiert und als Stärke niedergeschlagen.

Unter den bisher bekannten Hexosen sind eigentlich nur die Glukose, Fruktose und Galaktose von physiologisch-chemischem Interesse, weshalb auch die übrigen hier nur beiläufig erwähnt werden können.

Vorkommen des Traubenzuckers.

Traubenzucker (d-Glukose), auch Glykose, Dextrose und Harnzucker genannt, findet sich reichlich in den Trauben und kommt ferner sehr häufig zugleich mit der Lävulose (d-Fruktose) in der Natur, wie in Honig, süssen Früchten, Samen, Wurzeln etc. vor. Bei Menschen und Tieren findet er sich im Darmkanale während der Verdauung, ferner in geringer Menge in Blut und Lymphe und spurenweise auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Im Harne kommt er unter normalen Verhältnissen nur spurenweise, bei dem Diabetes dagegen in reichlicher Menge vor. Er entsteht auch durch hydrolytische Spaltung von Stärke, Dextrin und anderen zusammengesetzten Kohlehydraten wie auch durch Spaltung gewisser Glukoside. Die Entstehung von Glukose aus Eiweiss im Tierkörper kann durch mehrere Beobach-

[1]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21** u. l. c. S. 84 dieses Buches.

[2]) Biolog. Zentralbl. **12** S. 321 u. 481.

tungen und besonders durch die Erfahrungen über die schwere Form von Diabetes als bewiesen betrachtet werden.

Trauben-zucker-kristalle.

Eigenschaften des Traubenzuckers. Der Traubenzucker kristallisiert teils mit 1 Mol. Kristallwasser in warzigen Massen aus kleinen Blättchen oder Täfelchen und teils wasserfrei in feinen Nadeln oder Prismen. Der kristallwasserhaltige Zucker schmilzt schon unter 100° C und verliert das Kristallwasser bei 110° C. Der wasserfreie schmilzt bei 146° C und geht bei 170° C unter Wasserabgabe in Glukosan, $C_6H_{10}O_5$, über. Bei stärkerem Erhitzen geht er in Karamel über und wird dann zersetzt.

Eigenschaften.

Der Traubenzucker ist in Wasser leicht löslich. Diese Lösung, welche weniger stark süss schmeckt als eine Rohrzuckerlösung entsprechender Konzentration, ist rechtsdrehend und zeigt starke Birotation. Die sp. Drehung ist von der Konzentration abhängig, indem sie nämlich mit steigender Konzentration zunimmt. In einer 10 prozentigen Lösung von wasserfreier Glukose dürfte sie jedoch bei + 20° C zu 52,74° angenommen werden können [1]. Der Traubenzucker löst sich wenig in kaltem, leichter in siedend heissem Alkohol. 100 Teile Alkohol vom sp. Gewicht 0,837 lösen bei + 17,5° C 1,95 und im Sieden 27,7 Teile wasserfreie Glukose (ANTHON) [2]. In Äther ist die Glukose unlöslich.

Setzt man einer alkoholischen Glukoselösung eine alkoholische Ätzkalilösung zu, so scheidet sich ein amorpher Niederschlag von unlöslichem Zuckerkali aus. Beim Erwärmen zersetzt sich das Zuckerkali leicht unter Gelb- oder Braunfärbung und hierauf gründet sich die MOOREsche Zuckerprobe. Die Glukose geht auch Verbindungen mit Kalk und Baryt ein.

Die Mooresche Zuckerprobe.

Die MOOREsche *Zuckerprobe.* Versetzt man eine Glukoselösung mit etwa ¼ Volumen Kali- oder Natronlauge und erwärmt, so wird die Lösung erst gelb, dann orange, darauf gelbbraun und zuletzt dunkelbraun. Sie riecht gleichzeitig auch schwach nach Karamel und dieser Geruch wird nach dem Ansäuern noch deutlicher [3].

Mit NaCl geht die Glukose mehrere kristallisierende Verbindungen ein, von denen die am leichtesten zu erhaltende, $(C_6H_{12}O_6)_2 \cdot NaCl + H_2O$, grosse, ungefärbte, sechsseitige Doppelpyramide oder Rhomboeder mit 13,52 p. c. NaCl darstellt.

Gärung des Traubenzuckers.

Mit Bierhefe geht der Traubenzucker in neutraler oder von organischer Säure sehr schwach saurer Lösung in Alkoholgärung über: $C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_5OH + 2CO_2$. Neben dem Alkohol und der Kohlensäure entstehen, besonders bei höherer Temperatur, kleine Mengen homologer Alkohole (Amylalkohol), Glyzerin und Bernsteinsäure. Bei Gegenwart von saurer Milch oder von Käse geht der

1) Genaueres hierüber findet man bei TOLLENS: Handbuch der Kohlehydrate. 2. Aufl. Seite 44.

2) Zitiert nach TOLLENS Handbuch.

3) Über die bei dieser Reaktion entstehenden Produkte vergl. man: FRAMM, PFLÜGERS Arch. **64** und namentlich GAUD, Compt. rend. **119**.

Traubenzucker, besonders bei Gegenwart einer Base, wie ZnO oder $CaCO_3$, in Milchsäuregärung über. Die Milchsäure kann dann ihrerseits weiter in Buttersäuregärung übergehen: $2C_3H_6O_3 = C_4H_8O_2 + 2CO_2 + 4H$.

Der Traubenzucker reduziert in alkalischer Flüssigkeit mehrere Metalloxyde, wie Kupferoxyd, Wismutoxyd, Quecksilberoxyd, und hierauf gründen sich einige wichtigere Zuckerreaktionen.

Die Trommersche Probe. Die TROMMERsche *Probe* gründet sich auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu Oxydul zu reduzieren. Man versetzt die Zuckerlösung mit etwa $^1/_5$—$^1/_8$ Vol. Natronlauge und fügt dann vorsichtig eine verdünnte Kupfersulfatlösung zu. Das Kupferoxydhydrat wird hierbei zu einer schön lazurblau gefärbten Flüssigkeit gelöst und man fährt mit dem Zusatze des Kupfersalzes fort, bis eine sehr kleine Menge Hydrat in der Flüssigkeit ungelöst bleibt. Man erwärmt darauf, und es scheidet sich dann schon unterhalb der Siedehitze gelbes Oxydulhydrat oder rotes Oxydul aus. Setzt man zu wenig Kupfersalz zu, so wird die Probe durch das Auftreten der MOOREschen Reaktion missfarbig braun gefärbt, während umgekehrt bei Zusatz von überschüssigem Kupfersalz das überschüssige Hydrat beim Sieden in ein wasserärmeres, schwarzbraunes Hydrat sich umsetzt und dadurch die Probe stört. Um diese Unannehmlichkeiten zu vermeiden, kann man als Reagens die sog. FEHLINGsche Flüssigkeit verwenden. Dieses Reagens erhält man, wenn man gleiche Volumina einer alkalischen Seignettesalzlösung und einer Kupfersulfatlösung (vergl. bezüglich der Konzentration dieser Lösungen die quantitative Zuckerbestimmung im Harne) eben vor dem Gebrauche vermischt. Diese Lösung wird beim Sieden nicht reduziert oder merkbar verändert, das Tartrat hält das überschüssige Kupferoxydhydrat in Lösung und ein Überschuss des Reagenses wirkt also nicht störend. Bei Gegenwart von Zucker wird diese Lösung reduziert.

Die Böttger-Alménsche Probe. Die BÖTTGER-ALMÉNsche *Probe* gründet sich auf der Eigenschaft der Glukose, Wismutoxyd in alkalischer Flüssigkeit zu reduzieren. Das geeigneteste Reagens erhält man nach der, von NYLANDER[1]) nur unbedeutend veränderten Angabe ALMÉNS durch Auflösen von 4 g Seignettesalz in 100 Teilen Natronlauge von 10 p. c. NaOH und Digerieren mit 2 g Bismuthum subnitricum auf dem Wasserbade, bis möglichst viel von dem Wismutsalze gelöst worden ist. Setzt man einer Traubenzuckerlösung etwa $^1/_{10}$ Vol. oder bei grossem Zuckergehalte eine etwas grössere Menge dieser Lösung zu und kocht einige Minuten, so färbt sich die Flüssigkeit erst gelb, dann gelbbraun und zuletzt fast schwarz, und nach einiger Zeit setzt sie einen schwarzen Bodensatz von Wismut (?) ab.

Auf der Fähigkeit der Glukose, eine alkalische Quecksilberlösung beim Sieden zu reduzieren, basieren die Reaktion von KNAPP mit einer alkalischen Quecksilbercyanid- und die von SACHSSE mit einer alkalischen Jodquecksilberkaliumlösung.

1) Zeitschrift f. physiol. Chem. 8.

Beim Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt eine Traubenzuckerlösung eine in feinen gelben Nadeln kristallisierende, in Wasser fast unlösliche, in siedendem Alkohol aber lösliche und aus der mit Wasser versetzten alkoholischen Lösung beim Entweichen des Alkohols wieder sich ausscheidende Fällung von *Phenylglukosazon* (vergl. S. 86). Diese Verbindung, welche in reinem Zustande bei 204—205° schmilzt, löst sich leicht in Pyridin (0,25 g in 1 g), scheidet sich aber auf Zusatz von Benzol, Ligroin oder Äther aus dieser Lösung wieder kristallinisch ab. Dieses Verhalten kann nach NEUBERG[1]) zur Reinigung des Osazons benutzt werden. Mit Benzylphenylhydrazin kann man das in Wasser und Alkohol wenig lösliche Phenylhydrazon erhalten, aus welchem die Glykose mit Formaldehyd abgespalten werden kann.

Phenyl-glukosazon.

Von Bleizuckerlösung wird die Glukose nicht, von ammoniakalischem Bleiessig dagegen ziemlich vollständig gefällt. Beim Erwärmen färbt sich der Niederschlag fleischfarben bis rosarot. Reaktion von RUBNER[2]).

Versetzt man eine wässerige Lösung von Traubenzucker mit Benzoylchlorid und einem Überschuss von Natronlauge und schüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist, so entsteht ein in Wasser und in der Lauge unlöslicher Niederschlag von Benzoesäureestern der Glukose (BAUMANN)[3]).

Verhalten zu Benzoylchlorid und Alkali.

Versetzt man 1/2 ccm einer verdünnten wässerigen Glukoselösung mit 1 Tropfen einer 10prozentigen Lösung von α-Naphthol in acetonfreiem Alkohol und lässt darauf 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure langsam zufliessen, so wird die Berührungsschicht schön rotviolett, und beim Umschütteln nimmt das Gemenge eine schöne rotviolette Farbe an (MOLISCH)[4]). Die Reaktion beruht auf der Bildung von Furfurol aus dem Zucker durch die Einwirkung der Schwefelsäure.

Naphtholprobe.

Diazobenzolsulfosäure gibt in einer, mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung nach 10—15 Minuten eine rote, allmählich etwas violett werdende Farbe. Orthonitrophenylpropiolsäure liefert mit wenig Zucker und kohlensaurem Natron beim Sieden Indigo, welcher von überschüssigem Zucker in Indigweiss übergeführt wird. Eine alkalische Traubenzuckerlösung wird beim Erwärmen und Zusatz von verdünnter Pikrinsäurelösung tief rot.

Zu der näheren Ausführung der obengenannten Reaktionen werden wir in einem folgenden Kapitel (über den Harn) zurückkommen.

Die Darstellung von reinem Traubenzucker geschieht am einfachsten durch Inversion von Rohrzucker nach der folgenden, von SOXHLET und TOLLENS etwas abgeänderten Methode von SCHWARZ[5]).

Darstellung.

Man versetzt 12 Liter Alkohol von 90 p. c. mit 480 ccm rauchender Salzsäure, erwärmt auf 45—50° C, trägt 4 Kilo gepulverten Rohrzucker allmählich ein und lässt nach 2 Stunden, nach welcher Zeit der Zucker gelöst und

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32** S. 3384.

2) Zeitschrift f. Biologie **20**.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **19**. Vergl. auch KUENY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14** und SKRAUP Wien. Sitz.-Ber. **98** (1888).

4) Monatshefte f. Chem. **7** und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1887. S. 34 u. 49.

5) TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate. 2. Aufl. **1**. S. 39.

Darstellung des Traubenzuckers.

invertiert ist, erkalten. Man rührt darauf etwas Dextrosenanhydrid ein, um die Kristallisation anzuregen, saugt nach einigen Tagen das Dextrosepulver mit der Luftpumpe ab, wäscht mit verdünntem Alkohol die Salzsäure weg und kristallisiert aus Alkohol oder Methylalkohol um. Nach TOLLENS ist es hierbei am besten, den Zucker in der Hälfte seines Gewichtes an Wasser im Wasserbade zu lösen und das doppelte Volumen von 90—95 prozentigem Alkohol hinzuzufügen.

Nachweis des Traubenzuckers.

Zum Nachweis des Traubenzuckers in tierischen Flüssigkeiten oder Gewebeextrakten dienen die obengenannten Reduktionsproben, die optische Untersuchung, die Gärungs- und die Phenylhydrazinprobe. Bezüglich der quantitativen Bestimmungsmethoden wird auf das Kapitel über den Harn verwiesen. In eiweisshaltigen Flüssigkeiten muss zuerst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Essigsäurezusatz oder durch Ausfällen mit Alkohol oder Metallsalzen entfernt werden. Hinsichtlich der Schwierigkeiten, die hierbei bei Verarbeitung von Blut und serösen Flüssigkeiten entstehen, wird auf die Arbeiten von SCHENCK, RÖHMANN, ABELES und SEEGEN[1]) verwiesen.

Die **Gulosen** sind dem Traubenzucker stereoisomere, künstlich gewonnene Zuckerarten. Die d-Gulose erhält man durch Reduktion der d-Gulonsäure, die ihrerseits durch Reduktion der Glukuronsäure entsteht.

Mannose.

Mannosen. Die d-Mannose, auch Seminose genannt, entsteht neben d-Fruktose bei vorsichtiger Oxydation von d-Mannit. Man erhält sie aber auch durch Hydrolyse natürlicher Kohlehydrate wie Salepschleim und Reservezellulose (besonders aus Steinnussspänen). Sie ist rechtsdrehend, gärt leicht mit Bierhefe, gibt ein in Wasser schwer lösliches Hydrazon und ein mit dem aus d-Glukose entstehenden identisches Osazon.

Fruchtzucker (d-Fruktose), auch Lävulose genannt, kommt, wie schon oben hervorgehoben wurde, mit Traubenzucker gemengt reichlich verbreitet in dem Pflanzenreiche und auch im Honig vor. Er entsteht bei der hydrolytischen Spaltung des Rohrzuckers und mehrerer anderen Kohlehydrate, wird aber besonders leicht durch hydrolytische Spaltung des Inulins gewonnen. In einigen Fällen ist auch bei Diabetes mellitus sein Vorkommen im Harne erwiesen worden. NEUBERG und STRAUSS[2]) haben ihn in einigen Fällen mit Sicherheit in Blutserum und Exsudaten von Menschen nachweisen können.

Fruchtzucker.

Der Fruchtzucker kristallisiert verhältnismässig schwer, teils wasserfrei und teils in wasserhaltigen Kristallnadeln. In Wasser löst er sich leicht, in kaltem, absolutem Alkohol fast nicht, in siedendem dagegen ziemlich reichlich. Die Lösung in Wasser ist linksdrehend. Mit Hefe vergärt der Fruchtzucker; er gibt dieselben Reduktionsproben wie die Glukose und dasselbe Osazon. Mit Kalk gibt er Verbindungen, die schwerlöslicher als die entsprechenden Dextroseverbindungen sind. Er wird weder von Bleizucker noch von Bleiessig gefällt.

Die Lävulose reduziert Kupfer weniger stark als die Glukose. Unter gleichen Bedingungen verhält sich die Reduktionsfähigkeit der Glukose zu der der Lävulose wie 100 : 92,08.

Zur Erkennung der Lävulose und solcher Zuckerarten, die bei ihrer Spaltung Lävulose liefern, kann man folgende Reaktion von SELIWANOFF benutzen.

---

1) SCHENCK, PFLÜGERs Arch. **46** u. **47**; RÖHMANN, Zentralbl. f. Physiol. **4**; ABELES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; SEEGEN, Zentralbl. f. Physiol. **4**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, wo man auch die ältere Literatur findet.

Zu einigen ccm eines Gemenges von rauchender Salzsäure und dem gleichen Volumen Wasser setzt man eine kleine Menge der Zuckerlösung oder des Zuckers in Substanz, fügt einige Kriställchen Resorzin hinzu und erhitzt. Die Flüssigkeit wird hierbei schön rot und setzt allmählich einen in Alkohol mit schön roter Farbe löslichen Niederschlag ab. Diese Reaktion, welche man nach ROSIN verschärfen kann, ist, wie NEUBERG[1]) gezeigt hat, eine allgemeine Ketosereaktion. Reaktion von Seliwanoff.

Von besonderem Wert für die Abscheidung und den Nachweis der Fruktose ist nach NEUBERG[2]) das Methylphenylhydrazin, welches mit ihr das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon gibt. Dieses Osazon, aus Alkohol umkristallisiert, hat den Schmelzpunkt 153°. Im Pyridinalkoholgemisch (0,2 g Osazon in 4 ccm Pyridin + 6 ccm absolutem Alkohol) zeigt es eine Rechtsdrehung = 1° 40′. Nachweis.

Das Methylphenylhydrazin ist überhaupt ein vorzügliches Mittel zur Trennung der Aldosen und Aminozucker von den Ketosen. In neutraler Flüssigkeit geben nämlich die Aldosen und Aminozucker Hydrazone, nach deren Entfernung man durch Ansäuern mit Essigsäure und Erwärmen die Osazone der Ketosen erhält.

Der Fruchtzucker wird, wie oben gesagt, am besten durch hydrolytische Spaltung von Inulin, durch Erwärmen mit schwach säurehaltigem Wasser, gewonnen.

Sorbose (Sorbin) hat man eine andere Ketose genannt, die aus Vogelbeersaft unter gewissen Bedingungen erhalten wird. Sie kristallisiert, ist linksdrehend und wird durch Reduktion in Sorbit übergeführt.

Galaktose (nicht zu verwechseln mit Laktose oder Milchzucker) entsteht durch hydrolytische Spaltung von Milchzucker und durch Hydrolyse von vielen anderen Kohlehydraten, besonders Gummiarten und Schleimstoffen. Sie entsteht auch beim Erhitzen des aus dem Gehirne darstellbaren stickstoffhaltigen Glukosides Cerebrin mit verdünnter Mineralsäure. Galaktose.

Sie kristallisiert in Nadeln oder Blättchen, die bei 168° C schmelzen. In Wasser löst sie sich etwas schwerer als Glukose. Sie ist stark rechtsdrehend und zeigt Mehrdrehung. Mit gewöhnlicher Hefe kann die Galaktose zwar langsam aber fast vollständig vergären. Sie vergärt durch eine grosse Anzahl Hefearten (E. FISCHER und THIERFELDER), nicht aber, was für physiologisch chemische Untersuchungen wichtig ist, durch Saccharomyces apiculatus[3]). Sie reduziert FEHLINGS Lösung etwas schwächer als Glukose, und 10 ccm dieser Lösung entsprechen nach SOXHLET 0,0511 g Galaktose in 1 prozentiger Lösung. Ihr Phenylosazon, welches in heissem Wasser sehr wenig, in heissem Alkohol dagegen verhältnismässig leicht löslich ist, schmilzt bei 193° C. Seine Lösung in Eisessig ist optisch inaktiv. Bei der Probe mit Salzsäure und Phloroglucin Eigenschaften.

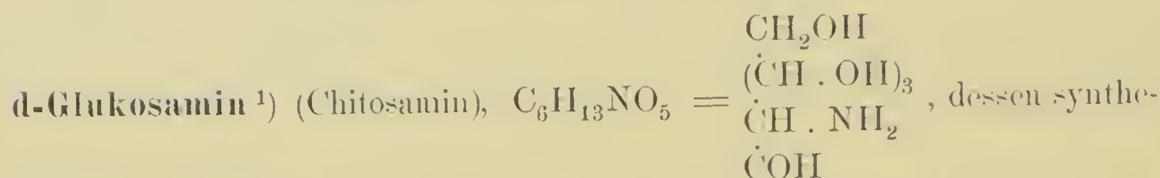
1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; ROSIN ebenda 38.
2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 35; ferner NEUBERG und STRAUSS ebenda 36.
3) Vergl. F. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 28 u. 29.

gibt die Galaktose eine ähnliche Farbe wie die Pentosen; die Lösung zeigt aber nicht das Band im Spektrum. Bei der Oxydation gibt die Galaktose erst Galaktonsäure und dann Schleimsäure. Die l- und i-Galaktosen sind künstlich dargestellt worden.

Galaktose.

Talose ist eine künstlich durch Reduktion der Talonsäure dargestellte Zuckerart. Die Talonsäure entsteht ihrerseits aus der d-Galaktonsäure durch Erhitzen derselben mit Chinolin oder Pyridin auf 140—150° C.

Anhang zu den Hexosen.



d-Glukosamin [1] (Chitosamin), $C_6H_{13}NO_5 = \begin{matrix} CH_2OH \\ \dot{C}H . OH)_3 \\ \dot{C}H . NH_2 \\ \dot{C}OH \end{matrix}$, dessen synthetische Darstellung schon in dem Vorigen (S. 86) besprochen wurde, ist zuerst von Ledderhose [2]) aus Chitin durch Einwirkung von konzentrierter Salzsäure dargestellt worden. In neuerer Zeit hat man es als Spaltungsprodukt aus mehreren Mucinsubstanzen und Eiweissstoffen erhalten (vergl. Kap. 2 S. 24 und 51). Das Glukosamin ist, wie E. Fischer und Leuchs [3]) gezeigt haben, ein Derivat der Glukose oder der d-Mannose, wahrscheinlich der Glukose, und als Mittelglied zwischen den Hexosen und den aus Eiweisskörpern erhältlichen Oxyaminosäuren stellt es gewissermassen eine Brücke zwischen Eiweiss und Kohlehydraten dar.

Glukosamin. Chitosamin

Die freie Base ist leicht löslich in Wasser mit alkalischer Reaktion und zersetzt sich rasch. Das charakteristische chlorwasserstoffsaure Salz bildet farblose, luftbeständige Kristalle, die in Wasser leicht, in Alkohol sehr schwer und in Äther nicht löslich sind. Die Lösung ist rechtsdrehend, $(\alpha)D = + 70{,}15$ à $74{,}64^0$ bei verschiedener Konzentration [4]). Das Glukosamin wirkt reduzierend wie die Glukose und gibt dasselbe Osazon, gärt aber nicht. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt es kristallisierbare Ester. In alkalischer Lösung gibt es mit Phenylisocyanat eine Verbindung, die durch Essigsäure in ihr Anhydrid übergeführt wird und zur Abscheidung und zum Nachweis des Glukosamins wertvoll ist (Steudel) [5]). Durch Oxydation mit Salpetersäure liefert es Norisozuckersäure, welche als Bleisalz abgetrennt werden kann und deren in Wasser schwerlösliche Salze mit Cinchonin oder Chinin man ebenfalls sehr vorteilhaft zur Erkennung des Glukosamins benutzt (Neuberg und Wolff) [6]). Bei der

Eigenschaften u. Verbindungen.

1) Im Anschluss an den Vorschlag E. Fischers wird hier der Name Glukosamin statt des in letzter Zeit allgemein üblichen Namens Chitosamin gebraucht.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**.

4) Vergl. hierüber Hoppe-Seyler-Thierfelders Handbuch. 7. Aufl. Sundwik Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

6) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

der Oxydation mit Brom entsteht Chitaminsäure (d-Glukosaminsäure), welche durch salpetrige Säure in Chitarsäure, $C_6H_{10}O_6$, übergeht. Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Glukosamin kann man den nicht gärenden Zucker Chitose erhalten.

Eine Reaktion, welche nicht dem freien Glukosamin wohl aber den Mucinen und anderen Proteinstoffen, welche ein acetyliertes Glukosamin enthalten, zukommt, ist die Reaktion von EHRLICH[1]), welche darin besteht, dass die fraglichen Substanzen, nach vorhergehender Behandlung mit Alkali, mit einer salzsauren Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd erwärmt, eine prachtvolle rote Farbe geben. Reaktion von Ehrlich

Die Darstellung des Glukosamins geschieht am besten aus entkalkten Hummerschalen mit heisser konzentrierter Salzsäure (vergl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch 7. Aufl.). Bezüglich seiner Darstellung aus Proteinsubstanzen wird auf die, Seite 24 Fussnote 8 zitierten Arbeiten hingewiesen.

Galaktosamin ist von SCHULZ und DITTHORN[2]) aus einem Glukoproteid der Eiweissdrüse des Frosches dargestellt worden.

Glukuronsäure, $C_6H_{10}O_7 = \begin{matrix} CHO \\ (CH.OH)_4 \\ COOH \end{matrix}$, ist ein Derivat der Glukose und sie ist von E. FISCHER und PILOTY[3]) durch Reduktion der Zuckerlaktonsäure synthetisch dargestellt worden. Bei ihrer Oxydation mit Brom entsteht Zuckersäure, bei ihrer Reduktion Gulonsäurelakton. Durch fermentative Kohlensäureabspaltung mittelst Fäulnisbakterien haben SALKOWSKI und NEUBERG[4]) aus Glukuronsäure l-Xylose erhalten. Glukuronsäure.

In freiem Zustande ist die Glukuronsäure nicht im Tierkörper gefunden worden. Als gepaarte Säure, Phenol- und wahrscheinlich auch Indoxyl- und Skatoxylglukuronsäure, kommt sie in geringer Menge im normalen Harne vor (MAYER und NEUBERG). In viel grösserer Menge geht sie als gepaarte Säure nach Einnahme von mehreren aromatischen und auch fetten Substanzen, darunter z. B. Kampfer und Chloralhydrat, in den Harn über. Sie wurde auch zuerst von SCHMIEDEBERG und MEYER aus Kamphoglukuronsäure und dann von v. MEHRING[5]) aus Urochloralsäure durch Spaltung mit verdünnter Säure gewonnen. Nach P. MAYER[6]) nimmt die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure und Oxalsäure, und deshalb kann nach ihm auch eine vermehrte Ausscheidung gepaarter Glukuronsäuren in gewissen Fällen der Ausdruck einer unvollkommenen Oxydation der Glukose sein. Gepaarte Glukuronsäuren kommen auch regelmässig im Blute (P. MAYER[7]), angeblich auch in den Vorkommen.

1) Mediz. Woche 1901, Nr. 15 zitiert nach LANGSTEIN, Ergebnisse d. Physiologie. I. Abt. 1, S. 88.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.
3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **24**.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.
5) MAYER u. NEUBERG ebenda **29**; SCHMIEDEBERG u. MEYER ebenda **3**; v. MERING ebenda **6**.
6) Zeitschr. f. klin. Med. **47**.
7) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

Fäces und der Galle[1]) vor. Am reichlichsten erhält man die Glukuronsäure aus der Malerfarbe „Jaune indien“, welche das Magnesiumsalz der Euxanthinsäure (Euxanthonglukuronsäure) enthält.

Die Glukuronsäure ist nicht in Kristallen, sondern nur als Sirup erhalten worden. Sie löst sich in Alkohol und ist in Wasser leicht löslich. Wird die wässerige Lösung eine Stunde gekocht, so geht die Säure zum Teil (20 p. c.) in das kristallisierende, in Wasser lösliche und in Alkohol unlösliche Lakton, Glukuron, $C_6H_8O_6$, über. Die Alkalisalze der Säure kristallisieren. Sättigt man eine konzentrierte Lösung der Säure mit Barythydrat, so scheidet sich basisches Baryumsalz aus. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Das leicht kristallisierende Cinchoninsalz kann zur Isolierung der Glukuronsäure dienen (NEUBERG)[2]). Die Glukuronsäure ist rechtsdrehend, während die gepaarten Säuren linksdrehend sind; sie verhält sich zu den Reduktionsproben wie die Glukose, gärt aber nicht mit Hefe. Sie gibt die Pentosenreaktionen mit Phloroglucin- und Orcinsalzsäure und liefert bei Destillation mit Salzsäure reichlich Furfurol. Bei der Phenylhydrazinprobe gibt sie kristallisierende, aber nicht hinreichend charakteristische Verbindungen (THIERFELDER, P. MAYER)[3]). Mit salzsaurem p-Bromphenylhydrazin und Natriumacetat gibt sie das durch seine Unlöslichkeit in absolutem Alkohol und seine ausserordentlich starke Linksdrehung gut charakterisierte glukuronsaure p-Bromphenylhydrazin, welches zur Erkennung der Säure sehr geeignet ist[4]). Im Alkohol-Pyridingemisch (0,2 g Substanz in 4 ccm Pyridin und 6 ccm Alkohol) ist die Drehung $= 7^0, 25'$, was $(\alpha)_D^{20} = -369^0$ entspricht.

Eigenschaften der Glukuronsäure.

Verbindungen.

Die Darstellung geschieht am besten aus Euxanthinsäure, welche durch einstündiges Erhitzen mit Wasser auf 120° C zerfällt. Das vom Euxanthon getrennte Filtrat wird bei + 40° konzentriert, wobei das nach und nach auskristallisierende Anhydrid abgetrennt wird. Durch Kochen der Mutterlauge einige Zeit und neue Verdunstung werden weitere Kristalle des Laktons erhalten.

Darstellung.

Disaccharide.

Die zu dieser Gruppe gehörenden Zuckerarten kommen zum Teil in der Natur fertig gebildet vor. Dies ist z. B. der Fall mit dem Rohrzucker und dem Milchzucker. Zum Teil entstehen sie dagegen, wie die Maltose und die Isomaltose, erst durch partielle hydrolytische Spaltung komplizierterer Kohlehydrate. Die Isomaltose ist ausserdem auch aus Glukose durch Reversion (vergl. unten) gewonnen worden.

Disaccharide.

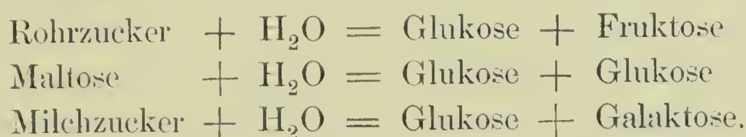
1) Vergl. BIAL, HOFMEISTERS Beitr. **3** und LEERSUM ebenda.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **33**.

3) THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **13**, **15**; P. MAYER ebenda **29**.

4) Vergl. NEUBERG, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32** und MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

Die Disaccharide oder Hexobiosen sind als Anhydride zu betrachten, die aus zwei Monosacchariden unter Austritt von 1 Mol. Wasser entstanden sind. Dementsprechend ist ihre allgemeine Formel auch $C_{12}H_{22}O_{11}$. Bei der hydrolytischen Spaltung liefern sie unter Aufnahme von Wasser zwei Moleküle Hexose, und zwar entweder zwei Moleküle derselben Hexose oder zwei verschiedene Hexosen. Es sind also: Disaccharide.


Rohrzucker + H_2O = Glukose + Fruktose
Maltose + H_2O = Glukose + Glukose
Milchzucker + H_2O = Glukose + Galaktose.

Die Fruktose dreht stärker nach links als die Glukose nach rechts, und das bei der Spaltung des Rohrzuckers entstehende Gemenge von Hexosen dreht also umgekehrt wie der Rohrzucker selbst. Aus diesem Grunde hat man dieses Gemenge Invertzucker genannt und die hydrolytische Spaltung als Inversion bezeichnet. Inversion und Reversion. Den Namen Inversion benutzt man indessen nicht nur für die Spaltung des Rohrzuckers, sondern auch für die hydrolytische Spaltung der zusammengesetzten Zuckerarten in Monosaccharide überhaupt. Die umgekehrte Reaktion, durch welche Monosaccharide zu komplizierteren Kohlehydraten kondensiert werden, nennt man Reversion.

Unter den Disacchariden kann man zwei Gruppen unterscheiden. Die eine, zu welcher der Rohrzucker gehört, hat nicht die Fähigkeit der Monosaccharide, gewisse Metalloxyde zu reduzieren, während die andere Gruppe dagegen, zu welcher die zwei Maltosen und der Milchzucker gehören, zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Monosaccharide sich verhält. Die Zuckerarten dieser letzteren Gruppe zeigen noch den Charakter der Aldehydalkohole.

Rohrzucker (Saccharose) kommt im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor. In grösster Menge findet er sich in den Stengeln der Zuckerhirse und des Zuckerrohres, den Wurzeln der Zuckerrübe, dem Stamme einiger Palmen und Ahornarten, in der Mohrrübe etc. Als Nahrungs- und Genussmittel hat der Rohrzucker eine ungemein grosse Bedeutung. Vorkommen

Der Rohrzucker bildet grosse, farblose monokline Kristalle. Beim Erhitzen schmilzt er gegen 160° C, bei stärkerem Erhitzen bräunt er sich und bildet das sogenannte Karamel. In Wasser löst er sich sehr leicht und nach SCHEIBLER[1]) enthalten 100 Teile gesättigter Zuckerlösung bei 20° C 67 Teile Zucker. In starkem Alkohol löst er sich schwer. Eigenschaften Der Rohrzucker ist stark rechtsdrehend. Die sp. Drehung, welche durch Änderung der Konzentration nur wenig, durch die Gegenwart anderer, inaktiver Stoffe dagegen wesentlich beeinflusst werden kann, ist: (α) D = + 66,5°.

Der MOOREschen Zuckerprobe und den gewöhnlichen Reduktionsproben gegenüber verhält sich der Rohrzucker indifferent. Er vergärt mit Hefe, aber nicht direkt sondern erst nach vorausgegangener Inversion, welch' letztere durch

1) Zit. nach TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate, 2. Aufl. 1. S. 124.

Reaktionen. ein in der Hefe enthaltenes Enzym, das Invertin, zu stande kommt. Eine Inversion des Rohrzuckers kommt auch im Darmkanale vor. Konzentrierte Schwefelsäure schwärzt den Rohrzucker sehr bald, selbst bei Zimmertemperatur, wasserfreie Oxalsäure verhält sich ebenso beim Erwärmen auf dem Wasserbade. Bei der Oxydation entstehen je nach der Art des Oxydationsmittels und der Intensität der Einwirkung verschiedene Produkte, unter denen besonders Zuckersäure und Oxalsäure zu nennen sind.

Hinsichtlich der Darstellung und der quantitativen Bestimmung des Rohrzuckers wird auf die ausführlicheren Lehrbücher der Chemie verwiesen.

Maltose. **Maltose** (Malzzucker) entsteht bei der hydrolytischen Spaltung von Stärke mit Malzdiastase, Speichel oder Pankreassaft. Unter denselben Verhältnissen entsteht sie auch aus dem Glykogen (vergl. Kap. 8). Die Maltose entsteht vorübergehend bei der Einwirkung von Schwefelsäure auf Stärke und sie stellt den gärungsfähigen Zucker der Kartoffel- oder Getreidebranntweinmaischen und der Bierwürzen dar.

Maltose. Die Maltose kristallisiert mit 1 Mol. Kristallwasser in feinen weissen Nadeln. Sie ist leicht löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol und unlöslich in Äther. Die Lösung ist rechtsdrehend; die sp. Drehung ist veränderlich, von der Konzentration und Temperatur abhängig, aber bedeutend stärker als die der Glukose[1]). Die Maltose gärt mit Hefe leicht und vollständig und verhält sich zu den gewöhnlichen Reduktionsproben wie die Glukose. Mit Phenylhydrazin gibt sie nach $1^1/_2$ stündigem Erwärmen Phenylmaltosazon, welches bei 206° C schmilzt und weniger schwerlöslich in Wasser als das Glukosazon ist. Von dem Traubenzucker unterscheidet sich die Maltose hauptsächlich durch folgendes. Sie ist etwas schwerlöslicher in Alkohol, dreht stärker nach rechts, reduziert aber FEHLINGs Lösung schwächer. 10 ccm FEHLINGsche Lösung werden nach SOXHLET[2]) von 77,8 mg wasserfreier Maltose in annähernd 1 prozentiger Lösung reduziert.

Isomaltose. **Isomaltose.** Diese Zuckerart entsteht, wie FISCHER[3]) gezeigt hat, durch Reversion neben dextrinähnlichen Produkten bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Glukose. Eine Zurückbildung von Isomaltase und anderem Zucker aus Glukose kann aber auch durch die Hefemaltase zu stande kommen (HILL und EMMERLING[4]). Isomaltose entsteht sonst gewöhnlich umgekehrt neben Maltose bei der hydrolytischen Spaltung des Stärkekleisters durch Diastase und sie kommt im Biere und im technischen Stärkezucker vor. Auch bei der Einwirkung von Speichel oder Pankreassaft (KÜLZ und VOGEL) oder von Blutserum (RÖHMANN)[5]) auf Stärke soll neben Maltose auch Isomaltose entstehen.

---

1) Vergl. HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Aufl.

2) Zit. nach TOLLENS, Handbuch der Kohlehydrate, 2. Aufl. **1.** S. 154.

3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **23** u. **28**.

4) EMMERLING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**; HILL ebenda **34** und l. c., Fussnote 1, S. 15.

5) KÜLZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biolog. **31**; RÖHMANN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893, S. 849.

Die Entstehung von Isomaltose bei der Hydrolyse der Stärke wird indessen von einigen Forschern geleugnet, indem sie nämlich die Isomaltose nur als verunreinigte Maltose betrachten[1]).

Die Isomaltose löst sich sehr leicht in Wasser, schmeckt stark süss und vergärt nicht oder, nach anderen Angaben, nur sehr langsam. Sie ist rechtsdrehend und hat fast dasselbe optische Drehungsvermögen wie die Maltose. Sie ist charakterisiert durch ihr Osazon. Dieses bildet feine gelbe Nadeln, die bei 140° C zu sintern beginnen und bei 150 bis 153° schmelzen. Es ist in heissem Wasser ziemlich leicht löslich und löst sich in heissem absolutem Alkohol viel leichter als das Maltosazon. Die Isomaltose reduziert sowohl Kupfer- als Wismutlösung. Eigenschaften.

Milchzucker (Laktose). Da dieser Zucker wohl ausschliesslich in dem Tierreiche, und zwar in der Milch des Menschen und der Tiere, vorkommt, wird er passender erst in einem folgenden Kapitel (über die Milch) besprochen werden.

Polysaccharide.

Sieht man von den Hexotriosen und den übrigen wenigen, zuckerähnlichen Polysacchariden ab, so umfasst diese Gruppe eine grosse Anzahl von hoch zusammengesetzten Kohlehydraten, die nur in amorphem Zustande vorkommen oder jedenfalls nicht in Kristallen in gewöhnlichem Sinne erhalten worden sind. Im Gegensatz zu den Stoffen der vorigen Gruppen haben sie keinen süssen Geschmack. Sie sind zum Teil in Wasser löslich, zum Teil quellen sie stark darin auf, besonders in warmem Wasser, und zum Teil endlich werden sie davon weder gelöst noch sichtbar verändert. Durch hydrolytische Spaltung können sie alle zuletzt in Monosaccharide übergeführt werden. Polysaccharide.

Die nicht zuckerähnlichen Polysaccharide verteilt man gewöhnlich auf folgende drei Hauptgruppen: *Stärkegruppe*, *Gummi-* und *Pflanzenschleimgruppe* und *Zellulosegruppe*.

Die Stärkegruppe $(C_6H_{10}O_5)x$.

Stärke. Amylum. $(C_6H_{10}O_5)x$. Dieser Stoff kommt in dem Pflanzenreiche sehr verbreitet in den verschiedensten Pflanzenteilen, besonders aber als Reservenährstoff in Samen, Wurzeln, Knollen und Stammorganen vor.

Die Stärke ist ein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver, welches aus kleinen Körnchen besteht, die eine geschichtete Struktur und eine bei verschiedenen Pflanzen verschiedene Form und Grösse haben. Der gewöhnlichen Stärke.

---

1) Brown u. Morris, Journ. of chem. Soc. 1895, Chem. News **72**. Vergl. ferner Ost, Ulrich u. Jalowetz, Ref. in Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**, S. 987—989; Ling u. Baker, Journ. of chem. Soc. 1895; Pattevin, Chem. Zentralbl. 1899. II. S. 1023.

Annahme nach bestehen die Stärkekörner aus zwei verschiedenen Substanzen, Stärkegranulose und Stärkezellulose, von denen nur die erstere beim Behandeln mit diastatischen Enzymen in Lösung geht.

Eigenschaften der Stärke.

Die Stärke ist in kaltem Wasser so gut wie unlöslich. In warmem Wasser quellen die Körner stark auf, platzen und geben Kleister. In Alkohol und Äther ist die Stärke unlöslich. Durch Überhitzen mit Wasser allein, beim Erhitzen von Stärke mit Glyzerin auf 190⁰ C oder beim Behandeln der Stärkekörner mit 6 Teilen verdünnter Salzsäure von 1,07 sp. Gew. bei gewöhnlicher Temperatur während 6—8 Wochen [1]) erhält man lösliche Stärke (Amylodextrin, Amidulin). Lösliche Stärke entsteht auch als Zwischenstufe bei der Verzuckerung der Stärke mit verdünnter Säure oder diastatischen Enzymen. Die lösliche Stärke kann durch Barytwasser selbst aus sehr verdünnter Lösung gefällt werden [2]).

In Kali- oder Natronlauge quellen die Stärkekörner zu einer kleisterartigen Masse auf, die weder die MOOREsche noch die TROMMERsche Probe gibt Mit Hefe vergärt Stärkekleister nicht. Eine für Stärke besonders charakteristische Reaktion ist die Blaufärbung, die durch Jod bei Gegenwart von Jodwasserstoff oder Jodalkali [3]) entsteht. Die Farbe verschwindet durch Zusatz von Alkohol oder Alkalien wie auch beim Erwärmen, kommt aber beim Erkalten wieder zum Vorschein.

Verzuckerung.

Beim Sieden mit verdünnten Säuren findet Verzuckerung statt und hierbei entsteht Glukose. Bei der Verzuckerung durch diastatische Enzyme entstehen dagegen in der Regel (ausser Dextrin) Maltose und Isomaltose neben nur sehr wenig Glukose. Über den hierbei stattfindenden Vorgang, namentlich über die Art und Anzahl der hierbei auftretenden Zwischenstufen, ist man nicht im klaren (vergl. unten die Dextrine).

Der Nachweis der Stärke geschieht mit dem Mikroskope und der Jodreaktion. Die quantitative Bestimmung geschieht in der Weise, dass man die Stärke mit Salzsäure z. B. nach SACHSSES Methode [4]) in Zucker überführt und dann den Zucker nach üblichen Methoden bestimmt.

Inulin.

Inulin $(C_6H_{10}O_5)x + H_2O$ findet sich in den unterirdischen Teilen vieler Compositen, besonders in den Wurzeln von Inula Helenium, den Knollen der Dahlien, der Helianthusarten etc. Gewöhnlich stellt man es aus den Knollen der Dahlien dar.

Das Inulin bildet ein weisses, stärkeähnliches, aus kleinen Sphärokristallen bestehendes Pulver, das in warmem Wasser ohne Kleisterbildung leicht löslich ist. Beim Erkalten scheidet es sich langsam ab, rascher durch Gefrieren. Die Lösung ist linksdrehend, wird von Alkohol gefällt und von Jod nur gelb ge-

[1]) Vergl. TOLLENS Handbuch 2. Aufl. **1**. S. 191. Über andere Methoden vergl. man WRÓBLEWSKY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; SYNIEWSKI ebenda.

[2]) Über die Verbindungen der löslichen Stärke und der Dextrine mit Barythydrat vergl. man BÜLOW, PFLÜGERS Arch. **62**.

[3]) Vergl. MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **20** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

[4]) Vergl. TOLLENS Handbuch 2. Aufl. **1**. S. 187.

färbt. Beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure liefert es als alleiniges Monosaccharid linksdrehenden Fruchtzucker. Diastatische Enzyme wirken nicht oder nur wenig auf Inulin ein [1]).

Lichenin (Moosstärke) kommt in vielen Flechten, namentlich im isländischen Moose vor. Es löst sich nicht in kaltem Wasser, sondern quillt darin nur gallertartig auf. In heissem Wasser löst es sich; die genügend konzentrierte Lösung gesteht aber beim Erkalten zu einer Gallerte. Von Jodlösung wird es gelb gefärbt. Beim Sieden mit verdünnten Säuren gibt es Glukose. Von diastatischen Enzymen, wie Speichel und Pankreasdiastase, wird es nach NILSON [2]) nicht verändert. Lichenin

Glykogen. Dieses Kohlehydrat, welches gewissermassen zwischen Stärke und Dextrin steht, ist hauptsächlich im Tierreiche gefunden worden und soll deshalb in einem folgenden Kapitel (über die Leber) abgehandelt werden.

Die Gummi- und Pflanzenschleimgruppe $(C_6H_{10}O_5)x$.

Mit Rücksicht auf die Abstammung und das Vorkommen dieser Stoffe können sie auf zwei Hauptgruppen verteilt werden, nämlich die *Dextringruppe* und die *Pflanzengummi-* oder *Pflanzenschleimgruppe*. Die Dextrine stehen in naher Beziehung zu der Stärke und entstehen aus ihr als Zwischenstufen bei der Verzuckerung mit Säuren oder diastatischen Enzymen. Die verschiedenen Arten von Pflanzengummi- oder Pflanzenschleim sind dagegen in dem Pflanzenreiche vorkommende Naturprodukte, die teils aus gewissen Pflanzen als amorphe, durchscheinende Massen zur Ausscheidung gelangen und teils in gewissen Pflanzenteilen, wie in Holz und Samen, enthalten sind und daraus mit passenden Lösungsmitteln ausgezogen werden können. Dextrine, Gummiarten und Pflanzenschleime.

Die Dextrine liefern als Endprodukte bei vollständiger Hydrolyse nur Hexosen, und zwar nur Glukose. Die pflanzlichen Gummiarten und die Pflanzenschleime liefern dagegen nicht nur Hexosen, sondern auch (wie z. B. arabisches Gummi und Holzgummi) häufig reichlich Pentosen. Unter den Hexosen kommt besonders häufig d-Galaktose vor, und in Übereinstimmung hiermit liefert diese Gruppe, zum Unterschied von den Dextrinen, in vielen Fällen Schleimsäure bei der Oxydation mit Salpetersäure. Von Alkohol werden sowohl die Dextrine wie die eigentlichen Gummiarten und Pflanzenschleime gefällt. Bleiessig fällt nur die zwei letztgenannten Gruppen, nicht aber die Dextrine.

Dextrin (Stärkegummi) entsteht beim Erhitzen von Stärke auf 200 bis 210° C (Röstgummi) wie auch beim Trocknen auf 100—110° C von Stärke, die vorher mit wenig salpetersäurehaltigem Wasser angerührt wurde. Dextrine entstehen ebenfalls bei der Verzuckerung von Stärke mit verdünnten Säuren oder diastatischen Enzymen. Über den im letztgenannten Falle stattfindenden Vorgang ist man noch nicht ganz im klaren; eine bisher recht allgemein akzeptierte Ansicht ist jedoch die folgende: Als erstes Produkt wird mit Jod sich blau färbende lösliche Stärke, Amylodextrin, gebildet, aus welchem darauf durch hydrolytische Spaltung Zucker und mit Jod sich rot färbendes Dextrin, Dextrine.

1) TOLLENS Handbuch 2. Aufl. 1. S. 208.

2) Upsala Läkaref. Förh. 28.

Erythrodextrin, gebildet wird. Aus dem Erythrodextrin entsteht dann durch neue Spaltung Zucker und mit Jod sich nicht färbendes Dextrin, Achroodextrin. Aus diesem entstehen darauf durch sukzessive Spaltungen Zucker und Dextrine von niedrigerem Molekulargewicht, bis man endlich neben Zucker ein nicht weiter sich spaltendes Dextrin, das Maltodextrin, erhält. Über die Anzahl der als Zwischenstufen auftretenden Dextrine gehen indessen die Ansichten ziemlich auseinander. Der gebildete Zucker ist Maltose oder in erster Linie Isomaltose, neben welcher höchstens nur sehr wenig Glukose entsteht. Nach einer anderen Ansicht sollen durch sukzessive Spaltungen unter Aufnahme von Wasser erst verschiedene Dextrine nacheinander entstehen und dann erst durch Spaltung des letzten Dextrins der Zucker hervorgehen. Andere Forscher, in neuerer Zeit besonders SYNIEWSKI, stellen sich wiederum die Sache in anderer Weise vor[1]).

Dextrine.

Die verschiedenen Dextrine sind sehr schwer als chemische Individuen zu isolieren und voneinander zu trennen. In neuerer Zeit hat namentlich YOUNG[2]) mit Erfolg ihre Trennung mit Hilfe von Neutralsalzen, insbesondere Ammoniumsulfat, versucht. Auf die Unterschiede der so getrennten Dextrine kann indessen hier nicht des Näheren eingegangen werden, und es werden hier nur die für Dextrine im allgemeinen charakteristischen Eigenschaften und Reaktionen angeführt.

Eigenschaften der Dextrine.

Die Dextrine stellen amorphe, weisse oder gelblich weisse Pulver dar, die in Wasser leicht löslich sind. Bei genügender Konzentration sind die Lösungen dickflüssig und klebend wie Gummilösungen. Die Dextrine sind rechtsdrehend. In Alkohol sind sie unlöslich oder fast ganz unlöslich, in Äther unlöslich. Von Bleiessig werden die wässerigen Lösungen nicht gefällt. Die Dextrine lösen Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit zu einer schön blauen Lösung, die wie man allgemein angibt, auch von reinen Dextrinen reduziert wird. Die Dextrine sind nicht direkt gärungsfähig.

Pflanzengummi und Pflanzenschleim.

Die **Pflanzengummiarten** sind in Wasser löslich zu dicklichen aber filtrierbaren Flüssigkeiten. Als **Pflanzenschleime** bezeichnet man dagegen solche Gummiarten, die in Wasser nicht oder nur teilweise löslich sind und darin mehr oder weniger stark aufquellen. Die natürlichen Gummiarten und Pflanzenschleime, zu welchen mehrere allgemein bekannte und wichtige Stoffe, wie arabisches Gummi, Holzgummi, Kirschgummi, Salep- und Quittenschleim und wahrscheinlich auch die wenig studierten Pektinstoffe gehören, können, da sie in tierphysiologischer Hinsicht von untergeordnetem Interesse sind, hier nicht weiter besprochen werden.

Die Zellulosegruppe $(C_6H_{10}O_5)x$.

Zellulose.

Zellulose (Zellstoff) nennt man dasjenige Kohlehydrat oder richtiger Kohlehydratgemenge, welches den Hauptbestandteil der pflanzlichen Zellwan-

[1]) Man vergl. MUSCULUS u. GRUBER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, S. 177; LINTNER u. DÜLL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **26**, **28**; BÜLOW l. c.; BROWN u. HERON, Journ. of chem. Soc. 1879; BROWN u. MORRIS ebenda 1885 u. 1889; SYNIEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. **309** und Chem. Zentralbl. 1902, Bd. 2, S. 984.

[2]) Journ. of. Physiol. **22**, wo auch die älteren Arbeiten von NASSE u. KRÜGER, NEUMEISTER, POHL u. HALLIBURTON erwähnt sind.

dungen darstellt. Dies gilt wenigstens von der Wand der jungen Zellen, während in der Wand der älteren Zellen die Zellulose reichlich von inkrustierender Substanz, sogen. Lignin, durchwachsen ist.

Die eigentliche Zellulose zeichnet sich durch ihre Schwerlöslichkeit aus. Sie ist unlöslich in kaltem und heissem Wasser, in Alkohol und Äther, verdünnten Säuren und Alkalien. Überhaupt gibt es nur ein spezifisches Lösungsmittel für Zellulose, nämlich das SCHWEITZERsche Reagens oder eine Lösung von Kupferoxydammoniak. Aus diesem Lösungsmittel kann die Zellulose durch Säuren wieder ausgefällt und nach dem Waschen mit Wasser als ein amorphes Pulver erhalten werden. Eigenschaften.

Bei der Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure wird die Zellulose in eine mit Jod sich blau färbende Substanz, sogen. Amyloid, verwandelt. Mit starker Salpetersäure oder einem Gemenge von Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure liefert die Zellulose Salpetersäureester oder Nitrozellulosen, die äusserst explosiv sind und eine grosse praktische Verwendung gefunden haben. Nitrozellulosen.

Wenn gewöhnliche Zellulose erst mit starker Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur behandelt und darauf nach Verdünnung mit Wasser längere Zeit gekocht wird, so tritt Verzuckerung ein und man erhält Glukose. Es gibt aber auch Zellulosen, die anders sich verhalten und bei der Verzuckerung Mannose liefern.

Hemizellulosen hat E. SCHULZE diejenigen der Zellulose verwandten Zellbestandteile genannt, welche zum Unterschied von gewöhnlicher Zellulose beim Sieden mit stark verdünnter Mineralsäure, wie Schwefelsäure von 1,25 p. c., gespalten werden und dabei andere Zuckerarten als Glukose, wie Arabinose, Xylose, Galaktose und Mannose geben. Solche Hemizellulosen (aus Lupinensamen) werden sogar von nur 0,1-prozentiger Salzsäure hydrolysiert und sie werden von diastatischen Enzymen, wenn auch nur langsam, gelöst (SCHULZE und CASTORO [1]). Hemizellulosen.

Die Zellulose fällt, wenigstens zum Teil, in dem Darmkanale des Menschen und der Tiere einer Zersetzung anheim. Auf die Bedeutung als Nährstoff, welche die Zellulose hierdurch gewinnt, wird in einem folgenden Kapitel (über die Verdauung) des Näheren eingegangen werden. Ebenso werden wir in den folgenden Kapiteln wiederholt zu der grossen Bedeutung der Kohlehydrate für den tierischen Haushalt und den tierischen Stoffwechsel zurückkommen.

[1]) E. SCHULZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16** u. **19** mit CASTORO ebenda **36**.

Viertes Kapitel.

Das Tierfett.

Die Fette stellen die dritte Hauptgruppe der organischen Nährstoffe des Menschen und der Tiere dar. Sie kommen sehr verbreitet sowohl im Tier- wie im Pflanzenreiche vor. Im Tierorganismus findet sich das Fett in allen Organen und Geweben; die Menge desselben ist aber eine so wechselnde, dass eine tabellarische Übersicht über den Fettgehalt der verschiedenen Organe von wenig Interesse ist. Am reichsten an Fett ist das Knochenmark, mit über 960 p. m. Die drei wichtigsten Hauptdepots des Fettes im Tierorganismus sind: das intermuskuläre Bindegewebe, das Fettgewebe der Bauchhöhle und des Unterhautbindegewebes. Unter den Pflanzenteilen sind besonders die Samen und Früchte, in einigen Fällen aber auch die Wurzeln, reich an Fett.

Vorkommen der Fette.

Die Fette bestehen fast ganz aus sogen. Neutralfetten mit nur sehr kleinen Mengen Fettsäuren. Die Neutralfette sind ihrerseits Ester eines dreiatomigen Alkohols, des Glyzerins, mit einbasischen Fettsäuren. Diese Ester sind Triglyzeride, d. h. es sind drei Hydroxylwasserstoffatome des Glyzerins durch die Radikale der Fettsäuren ersetzt, und die allgemeine Formel ist also $C_3H_5.O_3.R_3$. Die tierischen Fette sind regelmässig ihrer Hauptmasse nach Ester der drei Fettsäuren Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. In einigen Tierfetten, namentlich im Milchfett, kommen auch in ziemlicher Menge Glyzeride der flüchtigen Fettsäuren, Buttersäure, Kapron-, Kapryl- und Kaprinsäure vor. Ausser den obengenannten drei gewöhnlichsten Fettsäuren, Stearin-, Palmitin- und Ölsäure, hat man im Fette von Menschen und Tieren — abgesehen von einigen bisher nur wenig studierten Fettsäuren — als Glyzeride auch folgende nicht flüchtige Fettsäuren, nämlich Laurinsäure $C_{12}H_{24}O_2$, Myristinsäure $C_{14}H_{28}O_2$ und Arachinsäure, $C_{20}H_{40}O_2$, gefunden. In dem Pflanzenreiche kommen ausser den gewöhnlichsten drei Glyzeriden bisweilen auch reichlich Triglyzeride von anderen Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristinsäure, Leinölsäure und Erukasäure vor. In vielen Pflanzenfetten sind ausserdem auch Oxyfettsäuren und hochmolekulare Alkohole gefunden worden. Inwieweit Spuren von Oxyfettsäuren im Tierreiche vorkommen, bleibt noch zu untersuchen; das Vorkommen von Monoxy-

Die verschiedenen Fette.

stearinsäure scheint jedoch bewiesen zu sein[1]). Das Vorkommen von hochmolekularen Alkoholen, wenn auch gewöhnlich nur in kleinen Mengen, im Tierfett ist ebenfalls sicher erwiesen.

Uns interessiert hier am meisten das tierische Fett, welches regelmässig ein Gemenge von wechselnden Mengen Tristearin, Tripalmitin und Triolein ist und welches eine mittlere elementäre Zusammensetzung von C 76,5, H 12,0 und O 11,5 p. c. hat. Hierzu ist jedoch zu bemerken, dass sowohl im tierischen (Hammel- und Rindstalg) wie im pflanzlichen Fett (Olivenöl) gemischte Triglyzeride wie Dipalmitoolein, Distearopalmitin, Dipalmitoolein vorkommen und dass solche gemischte Glyzeride auch synthetisch dargestellt worden sind[2]). Neutralfett

Das Fett hat nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch in den verschiedenen Körperteilen derselben Tierart eine wesentlich verschiedene, von den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen Fette abhängige Konsistenz. In den festeren Fetten — den Talgarten — überwiegen das Tristearin und Tripalmitin, während die weniger festen Fette durch einen grösseren Reichtum an Palmitin und Triolein ausgezeichnet sind. Dieses letztgenannte Fett findet sich in verhältnismässig reichlicher Menge bei Kaltblütern, und dies ist der Grund, warum das Fett der letzteren bei solchen Wärmegraden noch flüssig bleibt, bei welchen das Fett der Warmblüter erstarrt. Im Menschenfett aus verschiedenen Organen und Geweben sollen angeblich rund 670—850 p. m. Olein enthalten sein[3]). Der Schmelzpunkt verschiedener Fette wird durch die verschiedene Zusammensetzung des Gemenges bedingt und er ist dementsprechend nicht nur für das Fett verschiedener Gewebe desselben Individuums, sondern auch für das Fett desselben Gewebes bei verschiedenen Tieren ein verschiedener. Das Fett des Fettgewebes.

Die Neutralfette sind farblos oder gelblich, in möglichst reinem Zustande geruch- und geschmacklos. Sie sind leichter als Wasser, auf welchem sie im geschmolzenen Zustand als sogenannte Fettaugen schwimmen. Sie sind unlöslich in Wasser; in siedendem Alkohol lösen sie sich, scheiden sich aber beim Erkalten — oft kristallinisch — aus. In Äther, Benzol und Chloroform sind sie leicht löslich. Mit Lösungen von Gummi oder Eiweiss geben die flüssigen Neutralfette beim Schütteln eine Emulsion. Zur Emulsionsbildung mit Wasser allein ist ein starkes und anhaltendes Schütteln erforderlich und die so erhaltene Emulsion ist wenig dauerhaft. Bei Gegenwart von etwas Seife entsteht dagegen äusserst leicht eine sehr feine und dauerhafte Emulsion. Das Fett gibt, nicht verschwindende Flecken auf Papier; es ist nicht flüchtig, siedet bei etwa 300° C unter teilweiser Zersetzung und verbrennt mit leuchtender und russender Flamme. Eigenschaften des Fettes.

---

1) ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; BERNERT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

2) GUTH, Zeitschr. f. Biologie **44**; W. HANSEN, Arch. f. Hygiene **42**; HOLDE u. STANGE, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**; KREIS u. HAFNER ebenda **36**.

3) Vergl. hierüber: KNÖPFELMACHER, Untersuch. über das Fett im Säuglingsalter etc. Jahrbuch f. Kinderheilkunde (N. F.) **45**, wo man auch die ältere Literatur findet; JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

Die Fettsäuren haben die meisten der obengenannten Eigenschaften mit den Neutralfetten gemeinsam, unterscheiden sich aber von ihnen dadurch, dass sie, in Alkohol-Äther gelöst, sauer reagieren und die Akroleinprobe nicht geben. Die Neutralfette entwickeln nämlich bei genügend starkem Erhitzen allein, noch leichter aber beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat oder anderen, Wasser entziehenden Stoffen stark reizende Dämpfe von Akrolein, von der Zersetzung des Glyzerins herrührend: $C_3H_5(OH)_3 - 2H_2O = C_3H_4O$.

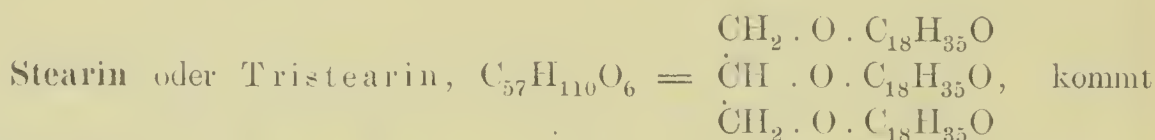
Saponifikation.

Die Neutralfette können unter Aufnahme von den Bestandteilen des Wassers nach dem folgenden Schema gespalten werden $C_3H_5(OR)_3 + 3H_2O = C_3H_5(OH)_3 + 3HOR$. Diese Spaltung kann durch das Pankreasenzym und andere im Tier- und Pflanzenreiche vorkommende Enzyme, wie auch durch gespannte Wasserdämpfe bewirkt werden. Am häufigsten zerlegt man jedoch die Neutralfette durch Sieden mit nicht zu konzentrierter Alkalilauge oder noch besser (bei zoochemischen Arbeiten) mit alkoholischer Kalilösung oder Natriumalkoholat. Bei diesem Verfahren, welches Saponifikation genannt wird, entstehen die Alkalisalze der Fettsäuren (Seifen). Geschieht die Saponifikation mit Bleioxyd, so wird Bleipflaster, fettsaures Bleioxyd, erhalten. Als Verseifung oder Saponifikation bezeichnet man indessen nicht nur die Spaltung der Neutralfette durch Alkalien, sondern die Spaltung derselben in Fettsäuren und Glyzerin überhaupt.

Ranzigwerden des Fettes.

Bei längerem Aufbewahren unter Luftzutritt erleiden die Fette eine Veränderung; sie werden gelblich, reagieren sauer und nehmen einen unangenehmen Geruch und Geschmack an. Sie werden „ranzig“, und bei diesem Ranzigwerden findet erst eine teilweise Spaltung in Glyzerin und Fettsäuren und dann eine Oxydation der freien Fettsäuren zu flüchtigen, unangenehm riechenden Stoffen statt.

Unter allen im Tierreich bisher gefundenen Fetten sind die unverhältnismässig wichtigsten die drei folgenden, nämlich Stearin, Palmitin und Olein.



Stearin oder Tristearin, $C_{57}H_{110}O_6 = \begin{matrix} CH_2 . O . C_{18}H_{35}O \\ CH . O . C_{18}H_{35}O \\ CH_2 . O . C_{18}H_{35}O \end{matrix}$, kommt vorzugsweise in den festeren Talgarten, aber auch in Pflanzenfetten vor. Die Stearinsäure, $C_{18}H_{36}O_2$, ist in freiem Zustande in zersetztem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän und in käsiger Tuberkelmasse gefunden worden. Als Kalkseife kommt sie in Exkrementen und Leichenwachs, in letzterem auch als Ammoniakseife vor. Als Alkaliseife findet sie sich in Galle, Blut, Transsudaten, Eiter und Harn in geringer Menge.

Stearin.

Das Stearin ist das festeste und schwerlöslichste der drei gewöhnlichen Neutralfette. In kaltem Alkohol ist es fast unlöslich und in kaltem Äther sehr schwer löslich (in 225 Teilen). Aus warmem Alkohol scheidet es sich beim Erkalten in rektangulären, seltener in rhombischen Tafeln aus. Bezüglich des Schmelzpunktes differieren die Angaben etwas. Das reine Stearin schmilzt nach

Heintz[1]) vorübergehend bei + 55° und dauernd bei 71,5°. Das weniger reine Stearin aus dem Fettgewebe soll bei etwa + 63° C schmelzen.



Die **Stearinsäure** $\begin{pmatrix} CH_3 \\ (CH_2)_{16} \\ COOH \end{pmatrix}$ kristallisiert (aus siedendem Alkohol beim Erkalten)



in grossen, glänzenden, länglichen rhombischen Schüppchen oder Blättern. Sie ist schwerlöslicher als die anderen Fettsäuren und hat den Schmelzpunkt 69,2° C. Ihr Baryumsalz enthält 19,49 p. c. Baryum, das Silbersalz 27,59 p. c. Silber.



Palmitin, Tripalmitin, $C_{51}H_{98}O_6 = \begin{matrix} CH_2 . O . C_{16}H_{31}O \\ CH . O . C_{16}H_{31}O \\ CH_2 . O . C_{16}H_{31}O \end{matrix}$, soll unter



den zwei festen Fettarten diejenige sein, welche in dem Menschenfette in vorherrschender Menge vorkommt (Langer)[2]). Das Palmitin kommt in allem tierischen Fett und auch in mehreren Arten vegetabilischen Fettes vor. Ein Gemenge von Stearin und Palmitin wurde früher Margarin genannt. Von dem Vorkommen der Palmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_2$, dürfte wohl etwa dasselbe wie für die Stearinsäure gelten. Das Gemenge dieser zwei Säuren wurde früher Margarinsäure genannt, und dieses Gemenge kommt — in oft sehr langgezogenen, dünnen, um ihre Längenachse gedrehten, kristallinischen Blättchen — in altem Eiter, in dem Auswurfe bei Lungengangrän usw. vor. Palmitin.

Das Palmitin kristallisiert, beim Erkalten seiner warm gesättigten Lösung in Äther oder Alkohol, in sternförmigen Rosetten von feinen Nadeln. Das, Margarin genannte Gemenge von Palmitin und Stearin kristallisiert beim Erkalten der Lösung in Ballen oder kugeligen Massen, welche aus kürzeren oder längeren, dünnen Blättchen oder Nadeln, die oft grashalmähnlich gewunden erscheinen, bestehen. Wie das Stearin hat auch das Palmitin verschiedene Schmelz- und Erstarrungspunkte, je nach der Art und Weise, wie es vorher behandelt worden ist. Als Schmelzpunkt wird oft + 62° C angegeben. Nach einer anderen Angabe[3]) schmilzt es bei 50,5° C erstarrt aber wieder bei weiterem Erwärmen und schmilzt dann neuerdings erst bei 66,50° C.

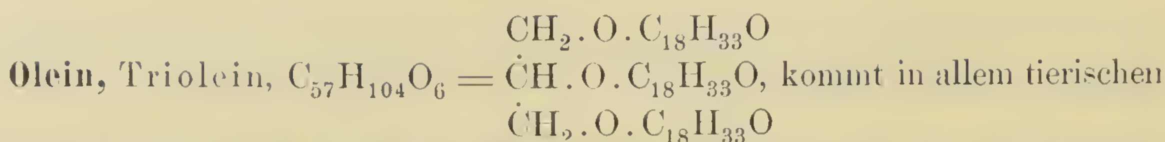


Die **Palmitinsäure** $\begin{pmatrix} CH_3 \\ (CH_2)_{14} \\ COOH \end{pmatrix}$ kristallisiert aus alkoholischer Lösung in Büscheln



von feinen Nadeln. Der Schmelzpunkt ist + 62° C, doch ändert die Beimengung von Stearinsäure, wie Heintz gezeigt hat, je nach dem wechselnden relativen Mengenverhältnisse der zwei Säuren, den Schmelz- bezw. Erstarrungspunkt wesentlich. Die Palmitinsäure ist in kaltem Alkohol etwas weniger schwer löslich als die Stearinsäure; in siedendem Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol sind beide dagegen etwa gleich löslich. Das Baryumsalz = 21,17 p. c. Ba; das Silbersalz enthält 29,72 p. c. Silber. Palmitinsäure.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. **92**, S. 300.
2) Monatshefte f. Chem. **2**, vergl. auch Jaeckle, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.
3) R. Benedikt, Analyse der Fette. 3. Aufl. 1897. S. 44.

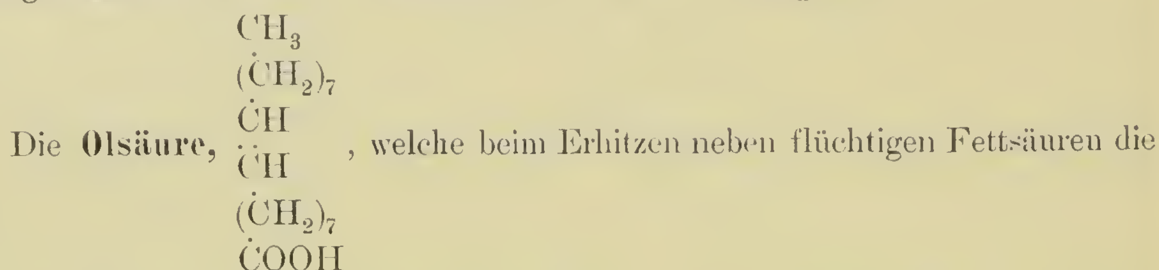


Olein, Triolein, $C_{57}H_{104}O_6 = \begin{array}{l} CH_2 . O . C_{18}H_{33}O \\ \dot{C}H . O . C_{18}H_{33}O \\ \dot{C}H_2 . O . C_{18}H_{33}O \end{array}$, kommt in allem tierischen Fett und in reichlicher Menge in den Pflanzenfetten vor. Es ist ein Lösungsmittel für Stearin und Palmitin. Die Ölsäure, Elainsäure, $C_{18}H_{34}O_2$, hat als Seifen wahrscheinlich etwa dasselbe Vorkommen wie die anderen Fettsäuren.

Olein.

Das Olein ist bei gewöhnlicher Temperatur ein fast farbloses Öl von 0,914 spez. Gewicht, ohne Geruch und eigentlichen Geschmack. Bei — 6° C erstarrt es zu kristallinischen Nadeln. An der Luft wird es leicht ranzig. Es löst sich schwer in kaltem Alkohol, leichter in warmem oder in Äther. Von salpetriger Säure wird es in das isomere Elaidin übergeführt.

Olein.



Die **Ölsäure,** $\begin{array}{l} CH_3 \\ (\dot{C}H_2)_7 \\ \dot{C}H \\ \ddot{C}H \\ (\dot{C}H_2)_7 \\ \dot{C}OOH \end{array}$, welche beim Erhitzen neben flüchtigen Fettsäuren die in glänzenden Blättchen kristallisierende, bei 127° C schmelzende Sebacinsäure, $C_{10}H_{18}O_4$, gibt und welche von salpetriger Säure in die isomere, feste, bei + 45° C schmelzende Elaidinsäure übergeführt wird, bildet bei gewöhnlicher Temperatur eine farb-, geschmack- und geruchlose ölige Flüssigkeit, die bei etwa + 4° C kristallinisch erstarrt und dann erst bei + 14° C wieder schmilzt. Sie ist unlöslich in Wasser, löst sich aber in Alkohol, Äther und Chloroform. Mit konzentrierter Schwefelsäure und etwas Rohrzucker gibt sie eine prachtvoll rote oder rotviolette Flüssigkeit, deren Farbe der bei der PETTENKOFERschen Gallensäureprobe entstehenden ähnlich ist. Die Ölsäure ist eine ungesättigte Fettsäure, die dementsprechend Halogene unter Addition aufnehmen kann. Durch Erhitzen mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor nimmt sie Wasserstoff auf und geht in Stearinsäure über. An der Luft oxydiert sich die Ölsäure leicht unter Bildung saurer Produkte. Durch ihre Oxydation kann die in einzelnen Fällen im Tierfett gefundene Monoxystearinsäure entstehen. Das Baryumsalz der Ölsäure enthält 19,65 p. c. Baryum; das Silbersalz 27,73 p. c. Silber.

Ölsäure.

Ölsäure.

Wird die wässerige Lösung der Alkaliverbindung der Ölsäure mit Bleiacetat gefällt, so erhält man eine weisse, zähe, klebrige Masse von ölsaurem Bleioxyd, welche in Wasser nicht, in Alkohol wenig, aber in Äther löslich ist. In Benzol ist dieses Salz leichter löslich als die Bleisalze der Stearin- und Palmitinsäure und man benutzt dieses Verhalten der Bleisalze zu Äther und Benzol zur Trennung der Ölsäure von den anderen Fettsäuren.

Bleisalze.

Eine der Ölsäure verwandte Säure, die Döglingsäure, welche bei + 4° fest, bei + 16° flüssig wird und in Alkohol löslich ist, findet sich im Trane von Balaena rostrata. KURBATOFF[1]) hat das Vorkommen von Leinölsäure in dem Fette von Wels, Stör, See-

1) MALYS Jahresb. 22.

hunden und einigen anderen Tieren wahrscheinlich gemacht. Trokenende Fette sind ferner von AMTHOR und ZINK[1]) auch beim Hasen, Wildkaninchen, Wildschwein und Auerhahn gefunden worden.

Zum Nachweise von Fett in einer tierischen Flüssigkeit oder in tierischen Geweben muss man erst in passender Weise das Fett mit Äther ausschütteln oder extrahieren. Nach dem Verdunsten des Äthers wird der Rückstand auf Fett geprüft, wobei die Akroleinprobe nicht unterlassen werden darf. Fällt diese Probe positiv aus, so ist Neutralfett vorhanden; im entgegengesetzten Falle finden sich nur Fettsäuren vor. Gibt der Verdunstungsrückstand die Akroleinprobe, so löst man einen kleinen Teil desselben in säurefreiem, mit Alkannatinktur blau-violett gefärbtem Alkohol-Äther. Wird die Farbe dann rot, so liegt ein Gemenge von Neutralfett und Fettsäuren vor. Man behandelt in diesem Falle das Fett mit Sodalösung in der Wärme und verdunstet unter Umrühren auf dem Wasserbade, bis das Wasser entfernt worden ist. Die Fettsäuren werden hierbei von dem Alkali als Seifen gebunden, während das Neutralfett unter diesen Umständen nicht verseift wird. Behandelt man nun dieses Gemenge von Seifen und Neutralfett mit Wasser und schüttelt dann mit alkoholfreiem Äther, so löst sich das Neutralfett in dem Äther, während die Seifen in wässeriger Lösung zurückbleiben. Aus dieser Lösung können die Fettsäuren dann durch Zusatz von einer Mineralsäure freigemacht und ausgeschieden werden.

Prüfung auf Neutralfett und Fettsäuren.

Das vom Äther aufgenommene, von den Seifen getrennte Neutralfett ist oft von etwas Cholesterin verunreinigt, von dem es bei quantitativen Bestimmungen durch Saponifikation mit alkoholischer Kalilauge getrennt werden muss. Das Cholesterin wird von der Lauge nicht angegriffen, während das Neutralfett verseift wird. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in Wasser und schüttelt mit Äther, welcher das Cholesterin löst. Aus der wässerigen Lösung der Seifen scheidet man die Fettsäuren durch Zusatz einer Mineralsäure aus. Hat man von Anfang an ein Gemenge von Seifen, Neutralfett und Fettsäuren, so behandelt man es mit Wasser und schüttelt mit alkoholfreiem Äther, von welchem Fett und Fettsäuren gelöst werden, während die Seifen bis auf sehr kleine Mengen, welche auch von dem Äther aufgenommen werden, in Lösung bleiben.

Prüfung auf Fett, Fettsäuren und Seifen.

Um die verschiedenen Arten der Neutralfette zu erkennen und voneinander zu trennen, muss man sie erst verseifen, was sehr gut mit alkoholischer Kalilauge oder auch nach KOSSEL, OBERMÜLLER und KRÜGER[2]) noch besser mit Natriumalkoholat gelingt. Nach dem Verdunsten des Alkohols löst man in Wasser und fällt mit Bleizucker. Das ölsaure Bleioxyd wird dann von den zwei anderen Bleisalzen durch anhaltende Extraktion mit Äther getrennt, wobei indessen zu beachten ist, dass die Bleisalze der anderen Fettsäuren nicht ganz unlöslich in Äther sind. Den in Äther unlöslichen Rückstand zersetzt man auf dem Wasserbade mit überschüssiger Sodalösung, trocknet ein, pulverisiert fein und extrahiert mit siedendem Alkohol. Die alkoholische Lösung der Seifen wird dann mit Baryumacetat oder Baryumchlorid fraktioniert gefällt. In den Fraktionen bestimmt man einerseits den Gehalt an Baryum und andererseits den Schmelzpunkt der mit einer Mineralsäure ausgeschiedenen Fettsäure. Die von vorneherein in tierischen Geweben oder Flüssigkeiten entweder frei oder als Seifen vorkommenden Fettsäuren werden ebenfalls in Baryumsalze übergeführt und wie oben untersucht. Nach JAECKLE[3]) ist es jedoch besser, die Fettsäuren

Prüfung auf verschiedene Fettarten.

1) Zeitschr. f. analyt. Chem. **36**.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, **15** u. **16**.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

als Silbersalze zu isolieren. Es ist ferner nach ihm auch besser nach dem Verfahren von FARNSTEINER die Bleisalze in warmem Benzol zu lösen, und, durch Abkühlung, die Bleisalze der festen Fettsäuren zum Auskristallisieren zu bringen.

Ausser den schon besprochenen gibt es auch einige andere chemische Prozeduren, welche für die Untersuchung der Fette von Wichtigkeit sind. Ausser dem Schmelz- bezw. Erstarrungspunkte bestimmt man nämlich auch Folgendes. 1. Die Säurezahl, welche ein Mass für den Gehalt eines Fettes an freien Fettsäuren gibt, und die man durch Titration des in Alkohol-Äther gelösten Fettes mit $\frac{N}{10}$ alkoholischer Kalilauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator findet. 2. Die Verseifungszahl, welche angibt, wie viele Milligramm Kalihydrat bei der Verseifung von 1 g Fett mit (z. B. $\frac{N}{2}$) alkoholischer Kalilauge von den Fettsäuren gebunden werden. 3. Die REICHERT-MEISSLsche Zahl, welche die Menge flüchtiger Fettsäuren angibt, die in einer bestimmten Menge Neutralfett (z. B. 5 g) enthalten ist. Das Fett wird verseift, darauf mit einer Mineralsäure übersäuert und destilliert, wobei die flüchtigen Fettsäuren übergehen und in titriertes Alkali aufgefangen werden. 4. Die Jodzahl gibt die Menge Jod an, die von einer bestimmten Menge Fett durch Addition aufgenommen wird. Sie ist hauptsächlich ein Mass für den Gehalt des Fettes an ungesättigten Fettsäuren, in erster Linie an Ölsäure, bezw. Olein. Es können aber auch andere Stoffe, wie das Cholesterin, Jod oder andere Halogene durch Addition aufnehmen. Die Jodzahl wird allgemein nach einem von V. HÜBL herrührenden Verfahren bestimmt. 5. Die Acetylzahl. Oxyfettsäuren, Alkohole, wie der Cetylalkohol oder das Cholesterin, und überhaupt solche Bestandteile der Fette, die OH-Gruppen enthalten, gehen beim Kochen mit Essigsäureanhydrid in die entsprechenden Acetylester über, während die Fettsäuren unverändert bleiben, und in dieser Weise wird eine Schätzung der Menge der obengenannten Stoffe möglich. Man verseift das Fett, zerlegt die Seifen mit überschüssiger Säure und kocht das Gemenge von Fettsäuren, Oxyfettsäuren, Cholesterin etc. mit Essigsäureanhydrid. In einem gewogenen Teil des genau gereinigten, essigsäurefreien Gemenges bestimmt man dann durch Titration mit alkoholischer Lauge die Säurezahl, also die Säurezahl sämtlicher Säuren (sowohl Fettsäuren, wie acetylierter Oxysäuren) und man bezeichnet sie als Acetylsäurezahl. Zu der neutralen Flüssigkeit setzt man darauf eine genau abgemessene hinreichende Menge derselben Lauge und verseift im Sieden die vorhandenen Acetylverbindungen. Durch Zurücktitrieren findet man die hierzu verbrauchte Menge Alkali und diese Zahl, auf 100 Teile Fett berechnet, ist die Acetylzahl. Bezüglich der Ausführung der nun besprochenen verschiedenen Bestimmungen wird auf ausführlichere Werke, wie das Werk „Analyse der Fette und Wachsarten“ von R. BENEDIKT, dritte Auflage von ULZER, Berlin 1897, hingewiesen.

Untersuchung der Fettarten.

Untersuchung der Fettarten.

Fettextraktion für quant. Bestimmung.

Behufs einer quantitativen Bestimmung der Fette müssen die möglichst fein zerteilten, getrockneten Gewebe, bezw. der fein zerteilte Rückstand einer eingetrockneten Flüssigkeit mit Äther, Alkohol-Äther, Benzol oder einem anderen, passenden Extraktionsmittel erschöpft werden. Die in PFLÜGERS Laboratorium von DORMEYER u. a.[1]) ausgeführten Untersuchungen haben indessen gelehrt, dass man selbst mit sehr anhaltender Ätherextraktion regelmässig nicht sämtliches Fett gewinnen kann. Man soll deshalb erst die Hauptmasse des Fettes mit Äther entfernen. Darauf digeriert man mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, sammelt das Ungelöste auf einem Filtrum, trocknet und extrahiert mit Äther. Aus dem Filtrate wird das Fett durch Schütteln mit Äther extrahiert, das Extrakt eingetrocknet und das Fett zur Trennung von anderen Stoffen aus dem Rückstande mit Petroleumäther extrahiert. Von den verschiedenen Extraktionsmitteln werden indessen Lecithin und andere Stoffe gelöst, die zu Fehlern führen können. GLIKIN[2]), welcher die verschiedenen Methoden geprüft hat, empfiehlt als bestes Verfahren Extraktion mit siedendem Petroläther und Entfernung des Lecithins mit Aceton, worin es unlöslich ist.

1) Über Fettextraktion für quantitative Bestimmungen vergl. man: DORMEYER, PFLÜGERS Arch. 61 u. 65; BOGDANOW, ebenda 65, 68 und DU BOIS-REYMONDS Arch. 1897. S. 149; N. SCHULZ, PFLÜGERS Archiv 66; VOIT u. KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie 35; O. FRANK ebenda 35; POLIMANTI, PFLÜGERS Archiv 70; J. NERKING, ebenda 71.

2) PFLÜGERS Arch. 95.

Die Fette sind arm an Sauerstoff, aber reich an Kohlenstoff und Wasserstoff. Sie repräsentieren also eine grosse Summe von chemischer Energie, und dementsprechend liefern sie auch bei ihrer Verbrennung reichliche Mengen Wärme. In dieser Hinsicht nehmen auch die Fette unter den Nahrungsstoffen den ersten Rang ein und sie werden hierdurch von sehr grosser Bedeutung für das Tierleben. Zu dieser Bedeutung, wie auch zu der Fettbildung und dem Verhalten des Fettes im Tierkörper, werden wir in einigen der folgenden Kapitel zurückkommen.

In naher Beziehung zu den Tierfetten stehen die Lecithine, welche in dem nächsten Kapitel (Nr. 5) abgehandelt werden sollen. An die gewöhnlichen Tierfette schliessen sich ferner die folgenden Stoffe sehr nahe an.

Walrat. Beim Pottwale findet sich in einer grossen Vertiefung der Schädelknochen eine beim lebenden Tiere ölige Flüssigkeit, der Walrat, welcher nach dem Tode beim Erkalten in einen festen, kristallinischen Anteil, den Walrat im eigentlichen Sinne, und in einen flüssigen, das Walratöl, sich scheidet. Das letztere wird durch Auspressen von jenem getrennt. Der Walrat findet sich auch bei anderen Walfischen und bei einigen Delphinarten.

Der gereinigte, feste Walrat, welcher Cetin genannt wird, ist ein Gemenge von Fettsäureestern. Der Hauptbestandteil ist der Palmitinsäure-Cetyläther, dem geringe Mengen der zusammengesetzten Äther der Laurinsäure, Myristinsäure und Stearinsäure mit Radikalen der Alkohole Lethal, $C_{12}H_{25}.OH$, Methal, $C_{14}H_{29}.OH$ und Stethal, $C_{18}H_{37}.OH$, beigemengt sind. Walrat.

Das **Cetin** ist eine schneeweisse, perlmutterglänzende, blättrig kristallinische, spröde, dem Anfühlen nach fettige Masse, welche je nach der Reinheit einen verschiedenen Schmelzpunkt $+30$ bis $+50^{\circ}$ C zeigt. Das Cetin ist unlöslich in Wasser, löst sich aber leicht in kaltem Äther, flüchtigen und fetten Ölen. Es löst sich in siedendem Alkohol, kristallisiert aber beim Erkalten aus. Von einer Lösung von Kalihydrat in Wasser wird es schwierig, von alkoholischer Kalilösung dagegen leicht verseift, und es werden dabei die obengenannten Alkohole frei gemacht. Cetin.

Äthal oder Cetylalkohol, $C_{16}H_{34}O = \begin{matrix} CH_3 \\ (CH_2)_{14} \\ CH_2OH \end{matrix}$, welcher auch in der Burzeldrüse von Enten und Gänsen (DE JONGE[1]) und in kleinen Mengen im Bienenwachse vorkommen soll und der von LUDWIG und v. ZEYNEK[2]) im Dermoidcystenfett gefunden wurde, stellt weisse, durchsichtige, geruch- und geschmacklose Kristallmassen dar, welche in Wasser unlöslich, in Alkohol und Äther aber leicht löslich sind. Das Äthal schmilzt bei $+49,5^{\circ}$ C. Äthal.

Das Walratöl soll bei der Verseifung Valeriansäure, kleine Mengen fester Fettsäuren und Physetölsäure liefern. Diese Säure, welche wie die Hypogäasäure die Zusammensetzung $C_{16}H_{30}O_2$ hat, kommt ferner nach LJUBARSKY[3]) in reichlicher Menge im Seehundfette vor. Sie stellt farb- und geruchlose, nadelförmige, in Alkohol und Äther leicht lösliche Kristalle, welche bei $+34^{\circ}$ C schmelzen, dar.

Das Bienenwachs dürfte auch im nächsten Anschluss an die Fette abgehandelt werden können. Es enthält drei Hauptbestandteile. 1. Die Cerotinsäure, $C_{26}H_{52}O_2$[4]), welche als Ceryläther in chinesischem und als freie Säure in gewöhnlichem Wachs vorkommt. Sie löst sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten kristallinisch aus. Der von ihr getrennte, erkaltete, alkoholische Auszug des Wachses enthält 2. das Cerolein, welches wahrscheinlich ein Gemenge mehrerer Stoffe ist, und 3. das Myricin, welches den Hauptbestandteil des in Alkohol, warmem wie kaltem, unlöslichen Teiles des Wachses darstellt. Das Myricin besteht hauptsächlich aus dem Palmitinsäureäther des Melissyl-(Myricyl)-Alkohols, $C_{30}H_{61}.OH$. Dieser Alkohol ist ein bei $+85^{\circ}$ C schmelzender, seideglänzender, kristallinischer Stoff. Bienenwachs.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**.
2) Ebenda **23**.
3) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **57**.
4) Vergl. HENRIQUES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**, S. 1415.

Fünftes Kapitel.

Die tierische Zelle.

Die Zelle ist die Einheit der vielfach wechselnden Formen der Organismen; sie stellt den einfachsten physiologischen Apparat dar und ist als solcher ein Herd chemischer Vorgänge. Man ist nunmehr auch allgemein der Ansicht, dass sämtliche chemische Prozesse von grösserer Bedeutung nicht in den tierischen Säften, sondern vielmehr in den Zellen, welche die eigentlichen chemischen Werkstätten des Organismus zu sein scheinen, von statten gehen. Es sind auch hauptsächlich die Zellen, die durch ihre mehr oder weniger lebhafte Wirksamkeit den Umfang der chemischen Vorgänge und damit auch die Intensität des Gesamtstoffwechsels beherrschen.

Bedeutung der Zelle für den Stoffwechsel.

Es ist aus leicht ersichtlichen Gründen natürlich, dass die chemische Untersuchung der Tierzelle in den meisten Fällen mit dem Studium desjenigen Gewebes, dessen Hauptbestandteil sie darstellt, zusammenfallen muss. Nur in wenigen Fällen, wie z. B. bei der Untersuchung von Eiter oder von sehr zellenreichen Geweben, können die Zellen direkt oder durch verhältnismässig einfache Manipulationen von anderen Gewebsteilen ziemlich rein isoliert werden. Aber selbst in diesen Fällen kann die chemische Untersuchung keine sicheren Aufschlüsse über die Bestandteile der lebendigen, unversehrten Zelle liefern. Es können nämlich beim Absterben der Zelle durch chemische Umsetzungsprozesse neue Stoffe entstehen und es können dabei auch physiologische Zellbestandteile verbraucht werden oder in die umgebende Flüssigkeit übertreten und dadurch für die Untersuchung verloren gehen. Aus diesen und anderen Gründen sind auch unsere Kenntnisse von den Bestandteilen und der Zusammensetzung der Zelle, besonders der lebenden, ziemlich dürftig.

Schwierigkeiten bei der Untersuchung der Zellen.

Während junge Zellen verschiedener Abstammung in der ersten Zeit ihres Daseins hinsichtlich ihrer Form und chemischen Zusammensetzung eine gewisse Ähnlichkeit zeigen, können sie bei ihrer weiteren Entwickelung nicht nur die verschiedenartigsten Formen annehmen, sondern auch in chemischer Hinsicht die grössten Verschiedenheiten darbieten. Eine Besprechung der Bestandteile und der Zusammensetzung der verschiedenen, im Tierorganismus vorkommenden Zellen würde deshalb auch einer Darlegung der chemischen Verhältnisse der

meisten tierischen Gewebe fast gleichkommen, und da eine solche erst in den betreffenden Kapiteln geschehen kann, werden wir hier nur die chemischen Bestandteile der jungen Zelle oder der Zelle im allgemeinen besprechen.

Bei dem Studium dieser Bestandteile stösst man aber auf eine andere Schwierigkeit, indem es nämlich eine weitere Aufgabe der chemischen Forschung sein muss, zu entscheiden, welche dieser Bestandteile als wesentliche, d. h. für das Leben der Zelle unbedingt notwendige, und welche als mehr zufällige, d. h. als aufgespeicherte Reservestoffe oder als Stoffwechselprodukte anzusehen sind. In dieser Hinsicht ist man bisher nur soweit gekommen, dass man gewisse Stoffe kennen gelernt hat, welche in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorzukommen scheinen. Solche Stoffe, welche von KOSSEL[1]) als primäre bezeichnet werden, sind, ausser dem Wasser und einigen Mineralbestandteilen, Eiweisskörper, Nukleoproteide oder Nukleine, Lecithine, Glykogen (?) und Cholesterin. Diejenigen Stoffe, welche nicht in jeder entwickelungsfähigen Zelle vorkommen, bezeichnet KOSSEL als sekundäre. Solche Stoffe sind beispielsweise Fett, Glykogen (?), Pigmente u. a. Hierbei darf man aber nicht übersehen, einerseits, dass es wahrscheinlich noch andere, bisher nicht bekannte, primäre Zellbestandteile gibt, und andererseits, dass wir noch nicht wissen, ob alle die primären Bestandteile der Zelle auch für das Leben oder die Funktionen derselben notwendig oder wesentlich sind.

Primäre und sekundäre Zellbestandteile.

Eine andere, wichtige Frage ist die nach der Verteilung der verschiedenen Zellbestandteile auf die zwei morphologischen Hauptbestandteile der Zelle, das Protoplasma und den Kern. Diese Frage ist für viele Bestandteile äusserst schwer zu entscheiden; aber trotzdem dürfte es, einer besseren Übersicht halber, zweckmässig sein, zwischen dem Protaplasma und dem Kern zu unterscheiden.

Das Protoplasma der entwickelungsfähigen Zelle stellt während des Lebens eine halbfeste, unter gewissen Bedingungen kontraktile, leicht veränderliche Masse dar, die sehr reich an Wasser ist und deren Hauptmasse im übrigen aus Proteinsubstanzen, also aus Kolloiden besteht. Wird die Zelle den physiologischen Lebensbedingungen entzogen oder wird sie schädlichen äusseren Einflüssen, wie z. B. der Einwirkung von höheren Temperaturen oder von chemischen Agenzien ausgesetzt, so stirbt das Protoplasma ab. Die Eiweissstoffe desselben gerinnen dabei wenigstens zum Teil und es finden dabei auch andere chemische Umsetzungen in der Zelle statt. Die gegen Lackmus alkalische Reaktion der lebenden Zelle kann durch das Auftreten von Paramilchsäure in eine saure übergehen, und das in vielen Zellen vorkommende Glykogen kann nach dem Tode der Zelle umgesetzt und verbraucht werden.

Das Protoplasma der Zelle.

Die Frage nach der feineren Struktur des Protoplasmas ist noch streitig. Für das Studium der chemischen Zusammensetzung der Zellen ist sie aber auch insoferne von untergeordneter Bedeutung, als es noch nicht möglich ist, die

1) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91. Nr. 5 u. 6.

morphologisch verschiedenartigen Protoplasmabestandteile gesondert chemisch zu studieren. Abgesehen von einigen mikrochemischen Reaktionen hat nämlich die chemische Analyse bis jetzt auf das Studium des Protoplasmus als Ganzes sich beschränken müssen, und die Untersuchungen sind dabei in erster Linie auf die Proteinsubstanzen, welche die Hauptmasse des Protoplasmas darstellen, gerichtet worden.

Eiweissstoffe des Protoplasmas.

Die Eiweissstoffe des Protoplasmas sollten nach einer früher allgemein verbreiteten Ansicht hauptsächlich Globuline sein. Neben den Globulinen hatte man auch Albumine gefunden. Dass aber in der Zelle nur Spuren oder jedenfalls nur unwesentliche Mengen von Albuminen vorkommen, darüber kann wohl gegenwärtig kein Zweifel bestehen. Das Vorkommen von Globulinen kann wohl auch nicht geleugnet werden, wenn auch einige, früher als Globuline bezeichneten Zellbestandteile bei näherer Untersuchung als Nukleoalbumine oder Nukleoproteide sich erwiesen haben. Als ein wahres Globulin hat man indessen nach HALLIBURTON[1]) eine in allen Zellen vorkommende, bei + 47 à 50° C gerinnende Eiweisssubstanz aufzufassen.

Eiweissstoffe der Zelle.

Der Ansicht gegenüber, dass die Hauptmasse der Tierzelle aus echten Eiweissstoffen besteht, hat der Verf.[2]) vor mehreren Jahren die Meinung ausgesprochen, dass die Hauptmasse der Proteinsubstanzen in der Zelle nicht aus Eiweissstoffen im gewöhnlichen Sinne, sondern aus mehr zusammengesetzten phosphorhaltigen Stoffen bestehe und dass die Globuline und Albumine wesentlich als Nährmaterial der Zelle oder als Zerfallsprodukte bei der chemischen Umwandlung des Protoplasmas aufzufassen seien. Diese Ansicht hat durch spätere Untersuchungen eine wesentliche Stütze erhalten. So ist ALEX. SCHMIDT[3]) durch Untersuchungen an verschiedenen Zellenarten zu der Ansicht gelangt, dass die Zelle nur äusserst wenig Eiweiss enthält und ihrer Hauptmasse nach aus weit mehr zusammengesetzten Proteinsubstanzen besteht.

Proteide und Nukleoalbumine.

Die Proteinsubstanzen der Zellen sind ihrer Hauptmasse nach *Proteide*, und diese Proteide gehören teils der Glykoproteid- und teils der Nukleoproteidgruppe an. Inwieweit die Zelle auch Nukleoalbumine enthält, ist gegenwärtig nicht möglich zu sagen, da man bisher in den meisten Fällen keinen genauen Unterschied zwischen ihnen und den Nukleoproteiden gemacht hat. Als einen regelmässigen Bestandteil aller Protoplasmen bezeichnete HOPPE-SEYLER[4]) das Vitellin, welches man früher als ein Globulin auffasste, während es bei neueren Untersuchungen sich herausgestellt hat, dass die sogen. Vitelline Stoffe verschiedener Art sein können. Einzelne Vitelline sind unzweifelhaft *Nukleoalbumine* und wenigstens in gewissen Zellen, wie in den Fischeiern, kommen solche Vitelline reichlich vor.

1) Vergl. HALLIBURTON, On the chemical Physiology of the animal cell. Kings College London. Physiological Laboratory. Collected papers Nr. 1, 1893.

2) PFLÜGERS Arch. **36**, S. 449.

3) ALEX. SCHMIDT, Zur Blutlehre. Leipzig 1892. Verlag von C. Vogel.

4) Physiol. Chem. Berlin 1877—1881. S. 76.

Unter den Proteiden der Zellen nehmen die *Nukleoproteide* einen sehr hervorragenden Platz ein. Dieser Gruppe gehören die von verschiedenen Forschern aus tierischen Zellen isolierten und unter verschiedenen Namen, wie Gewebsfibrinogen (WOOLDRIDGE), Cytoglobin und Präglobulin (ALEX. SCHMIDT) oder *Nukleohiston* (KOSSEL und LILIENFELD)[1]) beschriebenen Substanzen an. Zu ihr gehört auch der in Kochsalzlösung zu einer schleimigen Masse quellende Zellbestandteil, den man ROVIDAs hyaline Substanz genannt hat.

Die oben genannten verschiedenen Proteinsubstanzen sind bisher nur einfach als Bestandteile der Zellen bezeichnet worden. Die nächste Frage ist also die: Welche dieser Proteinsubstanzen gehören dem Protoplasma und welche dem Kerne an? Auf diese Frage können wir gegenwärtig keine exakte Antwort geben. Nach KOSSEL und LILIENFELD[2]) enthält der Zellkern in den Leukocyten der Thymusdrüse als überwiegenden Bestandteil ein Nukleoproteid nebst Nukleinen und bisweilen vielleicht sogar Nukleinsäure (vergl. unten), während der Leib neben anderen Substanzen vorwiegend reine Eiweisskörper und nur nebenbei ein Nukleoproteid von ganz niedrigem Phosphorgehalt enthalten soll. Da indessen die Lymphocyten der Thymusdrüse des Kalbes meistens einkernige Zellen sind, in denen die Masse des Kernes diejenige des Cytoplasmas überragt, so ist es selbstverständlich, dass das relative Mengenverhältnis der verschiedenen Proteinstoffe in diesen Zellen nicht für die Zusammensetzung anderer, an Cytoplasma reicherer Zellen massgebend sein kann.

Proteinstoffe der Zelle.

Eingehendere Untersuchungen über die Verteilung der Proteinsubstanzen auf Protoplasma und Kern in anderen Zellen liegen noch nicht vor. Wenn man sich aber vergegenwärtigt, dass auch protoplasmareiche Zellen in der Regel nur wenig echtes Eiweiss enthalten, so dürfte man wohl kaum sehr fehl gehen, wenn man es für wahrscheinlich hält, dass das Protoplasma neben Spuren von Albumin und ein wenig Globulin hauptsächlich Nukleoalbumine und Proteide enthält. Diese Proteide sind in einigen Fällen Glykoproteide, aber sonst Nukleoproteide, die von den Nukleoproteiden des Kernes dadurch sich unterscheiden, dass sie arm an Phosphor sind, neben viel Eiweiss nur wenig der prosthetischen Gruppe enthalten und demnach keinen besonders ausgeprägten sauren Charakter haben.

Proteinsubstanzen des Protoplasmas.

Die Nukleoproteide der Kerne sind dagegen, wie LILIENFELD und KOSSEL gezeigt haben, reich an Phosphor und von stark saurem Charakter. Diese Nukleoproteide sollen zusammen mit den Nukleinsäuren bei Besprechung des Kernes abgehandelt werden.

Bei mehreren Zellen findet man eine äussere verdickte Schicht oder eine wahre Membran, die aus Albumoidsubstanz zu bestehen scheint und die in einigen Fällen dem Elastin, in anderen dagegen dem Keratin näher verwandt sein dürfte.

Zellmembran.

---

1) Vergl. L. C. WOOLDRIDGE, Die Gerinnung des Blutes. (Herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891, Veit u. Comp.) A. SCHMIDT, Zur Blutlehre. LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

2) Über die Wahlverwandtschaft der Zellelemente zu gewissen Farbstoffen. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. Nr. 11. 1893.

Aber selbst in Zellen, in welchen keine besondere äussere Grenzschicht zu sehen ist, hat man auf Grund der Permeabilitätsverhältnisse geglaubt, eine solche äussere Schicht annehmen zu müssen.

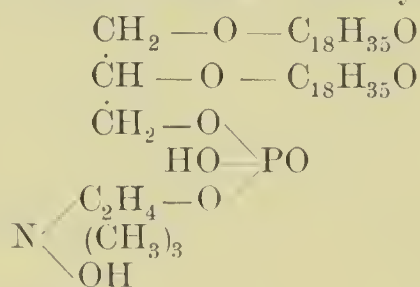
NERNST[1]) hatte durch einen besonderen Versuch gezeigt, dass die Durchlässigkeit einer Membran für einen bestimmten Stoff wesentlich von dem Lösungsvermögen der Membran für denselben Stoff abhängig ist. Diese, für die Lehre von den osmotischen Erscheinungen in lebenden Zellen sehr wichtige Frage ist darauf von OVERTON[2]) besonders studiert worden. Aus dem Verhalten der lebenden Zellen zu Farbstoffen wie aus dem besonders leichten Eindringen in tierische und pflanzliche Protoplasmen von solchen Stoffen, die in Wasser nicht oder nur wenig, in Fetten oder fettartigen Stoffen dagegen reichlich löslich sind, hat OVERTON den Schluss gezogen, dass die Protoplasmagrenzschicht wie eine Substanzschicht sich verhält, die in ihrem Lösungsvermögen den fetten Ölen nahe kommt. Nach ihm ist die Protoplasmagrenzschicht wahrscheinlich imprägniert von L i p o i d e n, d. h. von Lecithinen, Cholesterin und protagonartigen Stoffen, unter denen wohl das auch Wasser aufnehmende Lecithin besonders wichtig sein dürfte.

Grenzschicht und Lipoide.

Die Besprechung des Cholesterins und der Protagone geschieht besser in einem anderen Zusammenhange (vergl. Kap. 8 und 12). Hier soll nur das wohl in keiner Zelle fehlende Lecithin besprochen werden.

Lecithine. Diese Stoffe sind Esterverbindungen[3]) der von zwei Fettsäureradikalen substituierten Glyzerinphosphorsäure mit einer Base, dem Cholin. Es können also je nach der Art der in dem Lecithinmoleküle enthaltenen Fettsäuren verschiedene Lecithine, wie Stearyl-, Palmityl- und Oleyllecithine vorkommen. Nach THUDICHUM[4]) können in einem Lecithin zwei verschiedene Fettsäureradikalen gleichzeitig enthalten sein und nach seiner Ansicht enthält jedes echte Lecithin immer mindestens ein Ölsäureradikal. Sämtliche Lecithine sind einstickstoffhaltige Monophosphatide, die also auf je 1 Atom Phosphor 1 Atom Stickstoff enthalten. Als Beispiel der Lecithine kann das von HOPPE-SEYLER und DIACONOW[5]) näher studierte Distearyllecithin, $C_{44}H_{90}NPO_9$ =

Lecithine.



angeführt werden.

---

1) Zeitschr. f. physikal. Chem. 6.

2) Vierteljahrsschr. d. Naturf. Ges. in Zürich **44** (1899) und OVERTON, Studien über die Narkose. Jena 1901.

3) Vergl. STRECKER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **148**; HUNDESHAGEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **28**; GILSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

4) J. L. W. THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen etc. Tübingen 1901.

5) HOPPE-SEYLER, Med.-Chem. Untersuch. Heft 2 u. 3.

Beim Verseifen mit Alkalien oder Barytwasser wird das Lecithin in Fettsäure, Glyzerinphosphorsäure und Cholin zerlegt. Von verdünnten Säuren wird es nur langsam zersetzt. Neben kleinen Mengen von Glyzerinphosphorsäure (vielleicht auch Distearylglyzerylphosphorsäure) werden dabei reichliche Mengen von freier Phosphorsäure abgespalten.

Spaltungsprodukte.

Die Glyzerinphosphorsäure $C_3H_9PO_6$ = $CH_2(OH)$ · $CH(OH)$ · CH_2-O · $(OH)(OH) > PO$ ist eine zweibasische Säure, die in tierischen Säften und Geweben wahrscheinlich nur als Spaltungsprodukt des Lecithins vorkommt. Das Cholin (Trimethyloxäthylammoniumhydroxyd), $C_5H_{15}NO_2$ = $N \langle \begin{smallmatrix} CH_2-CH_2(OH) \\ (CH_3)_3 \\ OH \end{smallmatrix}$, welches vielfach im Pflanzenreiche vorkommt, ist nicht identisch mit der von LIEBREICH aus dem Gehirne als Spaltungsprodukt dargestellten Base Neurin (Trimethylvinylammoniumhydroxyd), $C_5H_{13}NO$. Das Cholin ist eine sirupartige, mit absolutem Alkohol leicht mischbare Flüssigkeit. Mit Salzsäure gibt es eine, in Wasser und Alkohol sehr leicht lösliche, in Äther, Chloroform und Benzol unlösliche Verbindung, die mit Platinchlorid eine in Wasser leicht lösliche, in absolutem Alkohol und Äther unlösliche, gewöhnlich in sechsseitigen, orangefarbigen Tafeln kristallisierende Doppelverbindung gibt, die zum Nachweis und zur Erkennung der Base benutzt werden kann. Mit Quecksilber- und Goldchlorid gibt es ebenfalls kristallisierende Doppelverbindungen [1]). Beim Erhitzen der freien Base zerfällt sie in Trimethylamin, Äthylenoxyd und Wasser.

Spaltungsprodukte.

Das Lecithin kommt, was besonders von HOPPE-SEYLER [2]) gezeigt worden ist, im Pflanzen- und Tierreiche weit verbreitet vor. Nach ihm soll es auch in mehreren Fällen in lockerer Verbindung mit anderen Stoffen, wie Eiweissstoffen, Hämoglobin u. a. vorkommen. Das Lecithin findet sich nach HOPPE-SEYLER in fast allen bisher darauf untersuchten tierischen und pflanzlichen Zellen und ebenso in fast allen tierischen Säften. Besonders reichlich kommt es in Gehirn, Nerven, Fischeiern, Eidotter, elektrischen Organen von Rochen, im Sperma und Eiter vor und es findet sich ferner in den Muskeln und Blutkörperchen, in Blutplasma, Lymphe, Milch, namentlich Frauenmilch, und Galle. Auch in den verschiedensten pathologischen Geweben oder Flüssigkeiten ist das Lecithin gefunden worden.

Vorkommen des Lecithins.

Dieses verbreitete Vorkommen der Lecithine wie auch der Umstand, dass sie primäre Zellbestandteile sind, lassen eine hohe physiologische Bedeutung der Lecithine ahnen. In dem Lecithin hat man zweifelsohne ein sehr wichtiges Material für den Aufbau der komplizierten phosphorhaltigen Nukleinsubstanzen der Zelle und des Zellkernes zu sehen. Dass die Lecithine von hoher Bedeutung für die Entwickelung und das Wachstum der lebenden Organismen wie für die bioplastischen Vorgänge überhaupt sind, geht in der Tat auch aus mehreren Beobachtungen hervor [3]).

Bedeutung der Lecithine.

---

1) Über das Cholin und seine Verbindungen, vergl. man GULEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) Physiol. Chemie. Berlin 1877—81, S. 57.

3) Vergl. STOKLASA, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**, Wiener Sitzungsber. **104**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; W. DANILEWSKY, Compt. rend. **121** u. **123** und W. KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

Durch starke Abkühlung seiner Lösung in starkem Alkohol kann das Lecithin in Körnchen oder warzigen Massen von kleinen Kristallblättchen gewonnen werden. In festem Zustande stellt es sonst eine wachsähnliche, knetbare, nach dem Trocknen im Vakuum pulverisierbare Masse dar, welche in Alkohol, besonders beim Erwärmen (auf 40 bis 50° C) sich löst und welche auch von Äther, obwohl weniger leicht, gelöst wird. Das Lecithin wird auch von Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und fetten Ölen gelöst. Von Aceton wird das Lecithin aus seinen Lösungen in Äther-Alkohol oder Chloroform gefällt. In Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse auf, die unter dem Mikroskope schleimig-ölige Tropfen oder Fäden, sog. Myelinformen (vergl. Kap. 12), zeigt. Beim Erwärmen dieser gequollenen Masse oder der konzentrierten alkoholischen Lösung findet eine Zersetzung unter Braunfärbung statt. Auch beim Stehen der Lösung oder der mit Wasser gequollenen Masse zersetzt sich das Lecithin und die Reaktion wird dabei sauer.

Eigenschaften.

Mit viel Wasser gibt das Lecithin eine Emulsion oder sogar filtrierbare kolloidale Lösungen, die von Salzen mit zweiwertigen Kationen Ca. Mg u. a. gefällt werden (W. KOCH). Diese Fällungen lösen sich wieder in Wasser nach Entfernung der Lösung des Elektrolyten und ihre Entstehung kann durch die Gegenwart von Salzen mit einwertigen Kationen verhindert werden. Es handelt sich also hier nicht um chemische sondern um physikalische Niederschlagsreaktionen (KOCH)[1]). Bei der Fäulnis entstehen aus dem Lecithin Glyzerinphosphorsäure und Cholin, welch' letzteres sich weiter unter Bildung von Methylamin, Ammoniak, Kohlensäure und Sumpfgas (HASEBROEK)[2]) zersetzen kann. Wird trockenes Lecithin erhitzt, so zersetzt es sich, fängt Feuer, verbrennt und hinterlässt eine phosphorhaltige Kohle. Mit Ätzkali und Salpeter geschmolzen, liefert es Alkaliphosphat. Das Lecithin wird leicht von anderen Stoffen, wie Eiweissstoffen, bei ihrer Ausfällung mit niedergerissen und kann dadurch die Löslichkeitsverhältnisse der letzteren nicht unwesentlich verändern.

Eigenschaften und Verhalten des Lecithins.

Das Lecithin verbindet sich mit Säuren und Basen. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure gibt mit Platinchlorid eine in Alkohol unlösliche, in Äther lösliche Doppelverbindung, welche (für Distearyllecithin) 10,2 p. c. Platin enthält. Die Chlorkadmiumverbindung, welche 3 Mol. Lecithin und 4 Mol. Chlorkadmium enthalten soll (ULPIANI[3]), ist schwerlöslich in Alkohol, löst sich aber in einem Gemisch von Schwefelkohlenstoff und Äther oder Alkohol.

Das Lecithin kann aus Eidotter nach folgendem, von HOPPE-SEYLER und DIACONOW angegebenem Verfahren ziemlich rein gewonnen werden. Die vom Eiweiss getrennten Dotter werden mit kaltem Äther, bis dieser keine deutlich gelbe Farbe mehr annimmt, extrahiert. Darauf extrahiert man den ungelösten Rest mit Alkohol bei 50—60° C. Nach dem Verdunsten des Alkoholextraktes bei 50—60° C wird der sirupartige Rückstand mit Äther behandelt und das

Darstellung des Lecithins.

1) KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37.
2) Ebenda 12.
3) Chem. Zentralbl. 1901. II. S. 30 u. 193.

Ungelöste dann in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst. Beim Abkühlen dieser filtrierten, alkoholischen Lösung zu — 5 bis — 10° C scheidet sich das Lecithin allmählich in Körnchen ab. Der Äther nimmt indessen sehr viel von dem Lecithin auf. Man destilliert den Äther ab, löst den Rückstand in Chloroform und fällt aus genügend konzentrierter Lösung das Lecithin mit Aceton aus (ALTMANN).

Aus dem zur Extraktion des Dotters verwendeten Äther kann man nach GILSON [1]) eine neue Portion Lecithin erhalten, wenn nach dem Verdunsten des Äthers der Rückstand in Petroleumäther gelöst und diese Lösung mit Alkohol geschüttelt wird. Der Petroleumäther nimmt das Fett auf, während das Lecithin in dem Alkohol gelöst zurückbleibt und aus ihm unter Beobachtung einiger, in dem Originalaufsatze nachzuschenden Kautelen ziemlich leicht gewonnen werden kann. Darstellung.

Das Verfahren von ZUELZER gründet sich auf der Fällbarkeit des Lecithins durch Aceton und das von BERGELL [2]) auf die Darstellung des Kadmiumdoppelsalzes und dessen Zersetzung mit Ammoniumkarbonat. Die nach den verschiedenen Methoden dargestellten Präparate dürften meistens Gemengen von mehreren Lecithinen sein.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Lecithins in tierischen Säften oder Geweben basieren auf der Löslichkeit desselben (bei 50—60° C) in Alkohol-Äther, von welchem gleichzeitig anwesende phosphorsaure oder glyzerinphosphorsaure Salze nicht gelöst werden. Das Alkoholätherextrakt wird verdunstet, der Rückstand getrocknet und mit Salpeter und Soda verbrannt. Es wird dabei aus dem Lecithin Phosphorsäure gebildet, welche zum qualitativen Nachweise oder zur quantitativen Bestimmung benutzt werden kann. Das Distearyllecithin liefert 8,798 p. c. P_2O_5. Diese Methode ist jedoch nicht zuverlässig; denn es können auch andere phosphorhaltige organische Verbindungen, wie das Jekorin (vergl. Kap. 8) und das Protagon (vergl. Kap. 12), in das Alkoholätherextrakt übergehen. Zum Nachweis des Lecithins muss man auch die Platindoppelverbindung des Cholins darstellen. Den Rückstand des verdunsteten Alkohol-Ätherextraktes kocht man eine Stunde mit Barytwasser, filtriert, fällt den überschüssigen Baryt mit CO_2 aus, filtriert heiss, konzentriert zum Sirup, extrahiert mit absolutem Alkohol und fällt das Filtrat mit alkoholischer Platinchloridlösung. Den abfiltrierten Niederschlag löst man in Wasser und lässt über Schwefelsäure kristallisieren. Nachweis und quantitative Bestimmung.

Zu den Bestandteilen des Protoplasmas sind ferner wahrscheinlich zu rechnen die in Leukocyten und Eiterzellen gefundenen *Protagone*. Diese phosphorhaltigen Stoffe kommen vor allem in Gehirn und Nerven vor und sollen deshalb in einem folgenden Kapitel (12) besprochen werden.

In den entwickelungsfähigen tierischen Zellen und besonders in den sich entwickelnden embryonalen Geweben findet sich ein zuerst von CL. BERNARD entdecktes Kohlehydrat, das *Glykogen*. Nach HOPPE-SEYLER scheint es in den Zellen, soweit sie amöboide Bewegungen zeigen, ein nie fehlender Bestandteil zu sein, und er fand dieses Kohlehydrat in den farblosen Blutkörperchen, dagegen nicht in den ausgebildeten bewegungslosen Eiterkörperchen. Von SALOMON und Glykogen.

1) ALTMANN zitiert nach HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Auflage. GILSON ebenda.

2) ZUELZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 27 und BERGELL, Ber. d. d. chem. Gesellsch. 33.

darnach von anderen ist indessen Glykogen auch im Eiter gefunden worden[1]). Die Beziehung, welche zwischen Glykogenverbrauch und Muskelarbeit zu bestehen scheint (vergl. Kap. 11), legt die Vermutung nahe, dass ein solcher Verbrauch bei den Bewegungen des tierischen Protoplasmas überhaupt stattfindet. Andererseits scheint auch das verbreitete Vorkommen des Glykogens in embryonalen Geweben wie auch sein Vorkommen in pathologischen Geschwülsten und bei reichlicher Zellbildung überhaupt der grossen Bedeutung dieses Stoffes für die Entstehung und Entwickelung der Zelle das Wort zu reden.

Glykogen.

Beim erwachsenen Tiere findet sich das Glykogen als aufgespeicherter Nährstoff in den Muskeln und einigen anderen Organen, vor allem aber in der Leber, weshalb es auch im Zusammenhange mit diesem Organe (vergl. Kap. 8) ausführlicher besprochen werden soll.

Ein anderer Stoff oder richtiger eine Gruppe von Stoffen, welche im Tier- und Pflanzenreiche weit verbreitet ist und in den Zellen regelmässig vorkommt, ist die Cholesteringruppe, deren am besten bekannte Repräsentant, das gewöhnliche *Cholesterin* (vergl. Kap. 8), vorzugsweise als Hauptbestandteil gewisser Gallenkonkremente und als ein in Gehirn und Nerven in reichlicher Menge vorkommender Stoff bekannt ist. Dass dieser Stoff von direkter Bedeutung für das Leben und die Entwickelung der Zelle sei, ist kaum anzunehmen. Es dürfte vielmehr das Cholesterin, wie dies von HOPPE-SEYLER[2]) angenommen wurde, als ein bei dem Lebensprozesse der Zelle auftretendes Spaltungsprodukt aufzufassen sein, was indessen nicht die Möglichkeit ausschliesst, dass das Cholesterin als Bestandteil der Lipoiden in der Protoplasmagrenzschicht (OVERTON) indirekt von grosser Bedeutung für das Zellleben sein kann. Die Fette, welche nicht konstant in den Zellen auftreten, sollen ebenfalls nach HOPPE-SEYLER nichts mit den allgemeinsten Lebensvorgängen derselben zu tun haben. Dass das Cholesterin zu den Bestandteilen des Protoplasmas gehört, ist nicht zu bezweifeln; ob es auch dem Kerne angehört, mag dahin gestellt sein. Bestandteile sowohl des Protoplasmas wie des Kernes sind dagegen wohl unzweifelhaft die für das Leben und die Funktionen der Zelle wichtigen, intrazellulär wirkenden *Enzyme*.

Cholesterin und andere Bestandteile.

Der **Zellkern** hat eine ziemlich komplizierte Struktur. Er enthält teils ein aus Fäden bestehendes Netzwerk und teils eine andere, weniger feste, homogen aussehende Substanz. Das erstere zeichnet sich, der letzteren gegenüber, durch eine starke Affinität zu vielen Farbstoffen aus. Wegen dieses Verhaltens wird jenes auch als chromatische Substanz oder Chromatin, diese dagegen als achromatische Substanz oder Achromatin bezeichnet.

Struktur des Zellkernes.

Die homogene Substanz des Kernes betrachtet man, wie es scheint, als ein Gemenge von Eiweissstoffen. Das Netzwerk scheint die dem Kerne mehr spezifischen Bestandteile zu enthalten, nämlich die Nukleinsubstanzen. Daneben

Bestandteile des Kernes.

1) Hinsichtlich der Literatur über das Glykogen vergl. man Kap. 8.
2) Physiol. Chemie S. 81.

enthält der Kern angeblich auch eine andere Substanz, das Plastin. Dieses letztere soll schwerlöslicher als die Nukleinsubstanzen sein und es hat nicht die Fähigkeit der letzteren Farbstoffe zu fixieren.

Als Hauptbestandteile des Zellkernes sind jedenfalls zu bezeichnen: die *Nukleoproteide* und in einzelnen Fällen die *Nukleinsäuren*.

Nukleoproteide. Das wichtigste über diese Stoffe ist schon in einem vorigen Kapitel (2 S. 57) mitgeteilt worden. Diese Stoffe sind festere oder mehr lockere Verbindungen zwischen Nukleinsäure und Eiweiss. Dieses letztere ist in einigen Fällen Histon, und zu den Nukleoproteiden dürfte man vielleicht auch die Verbindungen zwischen Nukleinsäuren und Protaminen rechnen können. Die Nukleproteide können durch Verschiedenheiten sowohl der Eiweisskomponenten wie der Nukleinsäuren untereinander verschiedenartig sein. Sie enthalten verhältnismässig viel Eiweiss im Moleküle, geben deshalb die gewöhnlichen Eiweissreaktionen und stehen hierdurch in ihrem Verhalten den Eiweissstoffen nahe. Die in Zellkernen vorkommenden Nukleoproteide scheinen durch einen verhältnismässig hohen Phosphorgehalt und einen ausgeprägt sauren Charakter ausgezeichnet zu sein. Nukleoproteide.

In dem vorigen wurde ferner die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei der Denaturierung der Nukleoproteide durch Erhitzen, durch schwache Säurewirkung und durch die Pepsinverdauung eine Abspaltung von Eiweiss und die Bildung eines phosphorreicheren Nukleoproteides stattfinden kann. Diesem, durch Pepsinverdauung aus Zellen, zellenreichen Organen oder Nukleoproteiden erhältlichen, nukleinsäurereicheren Proteide hat man den Namen Nuklein (Miescher, Hoppe-Seyler)[1]) oder echtes Nuklein gegeben. Da aber das echte Nuklein nichts anderes als ein denaturiertes, eiweissärmeres Nukleoproteid ist, scheint der Name Nuklein als Bezeichnung hierfür eigentlich überflüssig zu sein. Auf der anderen Seite hat aber das Nuklein andere Eigenschaften als die Nukleoproteide, und da es zu den letzteren in derselben Beziehung wie das Pseudonuklein zu den Nukleoalbuminen steht, mögen sowohl die Nukleine wie die Pseudo- oder Paranukleine hier eine kurze Erwähnung finden. Nuklein. Echtes Nuklein.

Nukleine oder echte Nukleine entstehen, wie oben gesagt, bei der peptischen Verdauung oder bei schwacher Säurebehandlung der Nukleoproteide. Hierbei ist indessen zu beachten, dass die Nukleine der Wirkung des Magensaftes nicht ganz widerstehen, und ferner, dass wenigstens ein Nukleoproteid, nämlich eines aus der Pankreasdrüse, fast ohne Nukleinrest vom Magensafte gelöst werden kann (Umber, Milroy)[2]). Die Nukleine sind reich an Phosphor, gegen 5 p. c. und darüber. Nach Liebermann[3]) kann man aus echtem Nuklein (Hefenuklein) Metaphosphorsäure abspalten. Durch Alkalilauge werden die Nukleine in Eiweiss und Nukleinsäure zerlegt, und wie es verschiedene Nuklein- Echte Nukleine.

1) Hoppe-Seyler, Med. chem. Untersuch. S. 452.
2) Umber, Zeitschr. f. klin. Med. 43; Milroy, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.
3) Pflügers Arch. 47.

säuren gibt, so gibt es auch verschiedene Nukleine. Umgekehrt kann man mit Nukleinsäure Eiweissstoffe in saurer Lösung fällen, und in dieser Weise sind namentlich von MILROY Verbindungen von Nukleinsäure mit Eiweiss dargestellt worden, die den echten Nukleinen im wesentlichen gleich sich verhalten. Alle Nukleine geben beim Sieden mit verdünnten Säuren sogen. Nukleinbasen. Die Nukleine enthalten Eisen in verhältnismässig reichlicher Menge. Sie verhalten sich wie ziemlich starke Säuren.

Eigenschaften.

Die Nukleine sind farblos, amorph, unlöslich oder nur sehr wenig löslich in Wasser. In Alkohol und Äther sind sie unlöslich. Von verdünnten Alkalien werden einige leichter und andere schwerer gelöst. Die Nukleine geben die Biuretprobe und die MILLONsche Reaktion. Sie zeigen eine grosse Affinität zu vielen Farbstoffen, besonders basischen, und nehmen solche aus wässeriger oder schwach alkoholischer Lösung begierig auf. Beim Verbrennen liefern sie eine schwer verbrennliche, sauer reagierende Kohle, welche Metaphosphorsäure enthält. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda geben sie Alkaliphosphat.

Darstellung und Nachweis der Nukleine.

Zur Darstellung des Nukleins aus Zellen oder Geweben entfernt man zuerst die Hauptmasse des Eiweisses durch künstliche Verdauung mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, laugt den Rückstand mit sehr verdünntem Ammoniak aus, filtriert und fällt mit Salzsäure. Der Niederschlag wird wieder mit Magensaft verdaut, ausgewaschen und durch abwechselndes Lösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Fällen mit einer Säure, Auswaschen mit Wasser und Alkohol-Ätherbehandlung gereinigt. Einfacher ist es, das Nuklein durch Verdauung von einem Nukleoproteide darzustellen. Zum Nachweis von Nuklein wird ebenfalls die geschilderte Methode benutzt und das Produkt zuletzt nach Schmelzen mit Salpeter und Soda auf einen Gehalt an Phosphor geprüft. Dabei müssen selbstverständlich zuerst mit resp. Säure, Alkohol und Äther Phosphate, Lecithine (und Jekorin) entfernt werden. Hierbei hat man übrigens sich besonders zu erinnern, wie ausserordentlich schwierig es nach LIEBERMANN[1]) ist, das Lecithin mit Alkohol-Äther zu entfernen. Eine exakte Methode zur quantitativen Bestimmung des Nukleins in den Organen gibt es zur Zeit nicht.

Para- oder Pseudonukleine.

Pseudonukleine oder Paranukleine. Diese Stoffe erhält man als unlöslichen Rückstand bei der Verdauung von gewissen Nukleoalbuminen oder Phosphoglykoproteiden mit Pepsinchlorwasserstoffsäure, wobei man indessen nicht übersehen darf, dass das Pseudonuklein bei zu hohem Säuregehalt und zu energischer Pepsinverdauung allmählich gelöst werden kann. Dementsprechend kann man auch, wenn man die Relation zwischen dem Säuregrade und der Substanzmenge nicht passend wählt, die Entstehung eines Pseudonukleins bei der Verdauung gewisser Nukleoalbumine vollständig übersehen. Die Pseudonukleine enthalten Phosphor, welcher, wie LIEBERMANN[2]) gezeigt hat, durch Mineralsäuren als Metaphosphorsäure abgespalten werden kann.

Eigenschaften

Die Pseudonukleine sind amorphe, in Wasser, Alkohol und Äther unlösliche Stoffe, die von verdünnten Alkalien leicht gelöst werden. In sehr ver-

1) PFLÜGERS Arch. **47**.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21** und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1889.

dünnten Säuren sind sie nicht löslich und können dementsprechend aus ihren Lösungen in schwachem Alkali durch Ansäuren ausgefällt werden. Sie geben starke Eiweissreaktionen aber keine Nukleinbasen.

Zur Darstellung eines Pseudonukleins löst man die fragliche Muttersubstanz in Salzsäure von 1—2 p. m., filtriert wenn nötig, setzt Pepsinlösung hinzu und lässt gegen 24 Stunden bei Körpertemperatur stehen. Den Niederschlag filtriert man ab, wäscht mit Wasser aus und reinigt ihn durch abwechselndes Auflösen in äusserst schwach alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Säure.

Plastin. Aus den Zellkernen gewisser Pflanzen hat man nach Auslösung des Nukleins mit verdünnter Sodalösung einen, durch seine Schwerlöslichkeit gekennzeichneten Rest erhalten. Den Stoff, welcher diesen Rest bildet, hat man Plastin genannt. Dieser Stoff, aus welchem angeblich auch das Spongioplasma des Zellenleibes und das Kernkörperchen bestehen sollen, ist seiner Natur nach unbekannt, wird aber von einigen als eine schwerlösliche Nukleinmodifikation betrachtet. Plastin.

Nukleinsäuren. Alle Nukleinsäuren sind reich an Phosphor und liefern als Spaltungsprodukte Phosphorsäure und Nukleinbasen. Hinsichtlich dieser Produkte sind aber die verschiedenen Nukleinsäuren untereinander sehr verschiedenartig. Die Nukleinsäure aus Stiersperma liefert nach KOSSEL ganz überwiegend Xanthin, die Guanylsäure aus Pankreas nach BANG ausschliesslich Guanin, die Thymonukleinsäuren und die pflanzlichen Nukleinsäuren dagegen Guanin und Adenin (KOSSEL, NEUMANN, SCHMIEDEBERG, OSBORNE u. a.). In den pflanzlichen Nukleinsäuren ist, soweit bekannt, die Pyrimidingruppe nur durch Cytosin und Uracil (KOSSEL, ASCOLI, KOSSEL und STEUDEL, OSBORNE und HARRIS) in den Thymonukleinsäuren durch Cytosin, Thymin und Uracil (KOSSEL, NEUMANN, LEVENE) vertreten [1]. Die Guanylsäure enthält weder Uracil noch Thymin oder Cystosin. Nukleinsäuren.

Auch in anderer Hinsicht zeigen die Nukleinsäuren eine verschiedene Zusammensetzung. Aus der Guanylsäure und den pflanzlichen Nukleinsäuren (der Tritico- und Hefenukleinsäure) kann eine Pentosegruppe, aus der Hefenukleinsäure angeblich auch eine Hexose abgespalten werden. Aus den Thymonukleinsäuren hat man dagegen kein Kohlehydrat abspalten können. Nur bei tiefgreifender Spaltung haben KOSSEL und NEUMANN aus der Nukleinsäure der Thymusdrüse Lävulinsäure als Zeugnis von dem Vorhandensein einer Kohlehydratgruppe erhalten. Kohlehydrate der Nukleinsäuren.

In den empirischen Formeln der verschiedenen Nukleinsäuren nimmt man allgemein 4 Atome Phosphor an. Die Relation zwischen Phosphor und Stickstoff ist in der Thymusnukleinsäure wie 4 : 14, in der Triticonukleinsäure 4 : 16 Phosphor und Stickstoff.

[1] Die Arbeiten von KOSSEL und seinen Schülern über Nukleinsäure findet man in: Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1892, 1893 u. 1894; Sitzber. d. Berl. Akad. d. Wissensch. **18**, 1894; Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1893; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **26** u. **27**; Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** u. **38**; vergl. ferner; NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898 u. 1899 Supplb.; MIESCHER, HOPPE-SEYLERS Med. chem. Unters. S. 441 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**; SCHMIEDEBERG ebenda **37** u. **43**; OSBORNE u. HARRIS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; BANG ebenda **26** u. **31** und Biochem. Zentralbl. I. S. 295; ALTMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** u. **31**; LEVENE ebenda **32**, **38**, **39**.

und in der Guanylsäure 4 : 20. Die Art der Bindung des Phosphors ist nicht sicher bekannt, es scheinen aber wenigstens die Guanyl- und die Triticonukleinsäuren Derivate einer Pentahydroxylphosphorsäure $P(OH)_5$ zu sein.

Eigenschaften der Nukleinsäuren.

Alle Nukleinsäuren sind amorph, weiss, von saurer Reaktion. In ammoniakalischem oder alkalihaltigem Wasser sind sie leicht löslich, bilden aber mit den Schwermetallen unlösliche Salze, die meisten auch unlösliche, basische Salze mit Erdalkalien. Die Guanylsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser und ziemlich leicht löslich in siedendem, aus dem sie beim Erkalten sich wieder ausscheidet. Aus der Alkaliverbindung wird die Guanylsäure durch überschüssige Essigsäure leicht gefällt. Die übrigen Nukleinsäuren werden dagegen aus solcher Verbindung nicht durch überschüssige Essigsäure, wohl aber durch einen geringen Überschuss von Salzsäure, besonders bei Gegenwart von Alkohol, niedergeschlagen. In saurer Lösung geben die letztgenannten Säuren mit Eiweissstoffen Niederschläge, die man als Nukleine aufgefasst hat. Das Verhalten der Guanylsäure in dieser Hinsicht hat man infolge ihrer Schwerlöslichkeit in verdünnten Säuren noch nicht hinreichend prüfen können. Alle Nukleinsäuren sind unlöslich in Alkohol und Äther. Sie geben weder die Biuretprobe noch die MILLONsche Reaktion.

Thymonukleinsäuren.

Thymonukleinsäuren[1]). Von dieser Gruppe kommen zwei einander nahestehende Säuren in der Thymusdrüse vor (NEUMANN). Die Nukleinsäure im Lachssperma (die Salmonukleinsäure) dürfte mit einer der Nukleinsäuren der Thymusdrüse identisch sein (SCHMIEDEBERG, HERLANT). Andere mit ihr identische oder ihr wahrscheinlich nahestehende Säuren sind von LEVENE aus Pankreas, Milz und Spermatozoen des Kabeljau dargestellt worden. Zu dieser Gruppe gehören wahrscheinlich auch die Nukleinsäuren aus Sperma vom Stör (NOLL), Hering (MATHEWS, GULEWITSCH) und Seeigel (MATHEWS)[2]).

Spaltungsprodukte.

Die Salmonukleinsäure und die Thymusnukleinsäure, wie sie nach dem SCHMIEDEBERGschen Verfahren gewonnen werden, haben dieselbe Zusammensetzung, $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16} . 2P_2O_5$. Beim Erhitzen der freien Säure in Wasser bei Wasserbadtemperatur entsteht unter Abspaltung von Adenin und Guanin eine neue, in Wasser leicht lösliche Säure, die *Thyminsäure*, welche ein in Wasser lösliches Baryumsalz von der Formel $C_{16}H_{23}N_3P_2O_{12}Ba$ gibt (KOSSEL und NEUMANN). Bei hydrolytischer Spaltung mit Schwefelsäure erhielten KOSSEL und NEUMANN aus der Thymusnukleinsäure Phosphorsäure (etwa 23 p. c. P_2O_5), Thymin (8 p. c.), Lävulinsäure, Cytosin, Ammoniak, Guanin und Adenin.

Guanylsäure.

Guanylsäure. Diese Säure, welche bisher nur aus der Pankreasdrüse erhalten wurde, hat nach BANG die Zusammensetzung $C_{44}H_{66}N_{20}P_4O_{34}$. Sie ist in warmem Wasser leicht löslich, scheidet sich aber beim Erkalten zum Teil wieder ab. Sie ist als ein Ester einer Glyzerinphosphorsäure zu betrachten und

1) Dieser Name wird bis auf weiteres als Gruppenname aller, den Thymusnukleinsäuren nahestehenden Nukleinsäuren gebraucht.

2) HERLANT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**; NOLL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; MATHEWS ebenda **23**; GULEWITSCH ebenda **27**.

zerfällt nach BANG bei hydrolytischer Spaltung mit Säuren in 4 Mol. Guanin, 3 Mol. Pentose (l-Xylose nach NEUBERG), 3 Mol. Glyzerin und 4 Mol. Phosphorsäure.

Nach neueren Untersuchungen von BANG und RAASCHOU[1]) soll die nun beschriebene Guanylsäure, welche BANG als β-Säure bezeichnet, aus einer anderen, die er α-Guanylsäure nennt, durch die Einwirkung des Alkalis bei der Darstellung hervorgegangen sein. Die α-Guanylsäure, welche in Wasser, auch kaltem, leicht löslich ist und weniger Phosphor und Stickstoff enthält, 6,65 bezw. 15,38 p. c. gegenüber 7,64 bezw. 18,21 p. c. in der β-Säure, geht durch die Alkalieinwirkung unter Abspaltung einer Pentosegruppe in die β-Säure über. Zwei Guanylsäuren.

Zu den Nukleinsäuren wird allgemein auch die folgende Säure gerechnet.

Inosinsäure, $C_{10}H_{13}N_4PO_8$, ist eine zuerst von LIEBIG aus dem Fleische einiger Tiere isolierte und dann von HAISER[2]) näher studierte, phosphorhaltige, amorphe Säure, die mit Baryum und Calcium kristallisierende Salze gibt. Als Spaltungsprodukte erhielt HAISER Hypoxanthin und, wenn auch nicht sicher nachweisbar, wahrscheinlich auch Trioxyvaleriansäure.

Die Darstellung der Thymonukleinsäuren geschieht nach SCHMIEDEBERG aus den Köpfen der Lachsspermatozoen oder aus dem Pepsinverdauungsrückstande der Thymusdrüsen (HERLANT) als Kupfersalz. Durch Einwirkung von Kupferchlorid wird das Protamin entfernt und, behufs Entfernung der letzten Eiweissreste, der ungelöste Rückstand mit verdünnter Kalilauge gelöst, die Lösung mit Alkohol gefällt und dieses Verfahren bis zum Verschwinden der Biuretreaktion wiederholt. Aus seiner Lösung in Wasser wird darauf nach starker Ansäuerung mit Essigsäure das nukleinsaure Kalium mit Kupferchlorid als Kupfersalz ausgefällt. Nach NEUMANN erhält man die zwei Thymonukleinsäuren, a und b, aus der in essigsäurehaltigem Wasser gekochten und darauf zerschnittenen Drüse durch Sieden mit alkalihaltigem Wasser von etwa 3 p. c. Natriumhydroxyd (1/2 Stunde für Säure a und 2 Stunden für Säure b) unter Zusatz von Natriumacetat. Nach der Neutralisation mit Essigsäure, Filtration und Konzentration wird mit Alkohol gefällt. Aus den hierbei ausgefällten Natriumsalzen der Nukleinsäuren werden die freien Säuren mit salzsäurehaltigem Alkohol gefällt. Die Methode von LEVENE[3]) besteht dagegen darin, dass man erst die Organe mit Natronlauge von 5 p. c. oder mit Ammoniak von 8 p. c. kalt behandelt, darauf mit Essigsäure fast neutralisiert, das Eiweiss mit Pikrinsäure ausfällt und dann die mit Essigsäure stark angesäuerte, acetathaltige Flüssigkeit mit Alkohol versetzt. Bei Gegenwart von hinreichend viel Acetat fällt hierbei die Nukleinsäure aus. Darstellung der Thymonukleinsäuren.

Die Darstellung der Guanylsäure geschieht nach BANG und RAASCHOU am vorteilhaftesten nach dem folgenden Prinzipe. Nach Einwirkung auf das Pankreas von 1prozentiger Natronlauge bei Zimmertemperatur während 24 Stunden wird durch Erwärmen gelöst, mit Essigsäure neutralisiert und schwach angesäuert, filtriert, mit Ammoniak schwach alkalisch gemacht, stark konzentriert und noch heiss mit Alkohol gefällt. Die Albumosen bleiben hierbei in Lösung und die gefällte Guanylsäure (α-Säure) wird durch wiederholtes Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol gereinigt. Darstellung der Guanylsäure.

1) HOFMEISTERS Beitr. **4**.

2) LIEBIG, Annal. d. Chem. u. Pharm. **62**; F. HAISER, Monatshefte f. Chem. **16**.

3) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**; HERLANT ebenda **44**; NEUMANN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplb.; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

Pflanzliche Nukleinsäuren.

Pflanzliche Nukleinsäuren. Die am genauesten bekannten unter ihnen sind die Hefenukleinsäure und die von OSBORNE und HARRIS aus dem Weizenembryo isolierte Tritico-nukleinsäure, $C_{41}H_{61}N_{16}P_4O_{31}$, welche nach den genannten Forschern mit der Hefenukleinsäure identisch sein soll. Die pflanzlichen Nukleinsäuren stehen den Thymonukleinsäuren nahe, unterscheiden sich aber von ihnen, ausser durch die Gegenwart von Pentosegruppen in ersteren, unter anderem auch dadurch, dass die Pyrimidingruppe in den Thymonukleinsäuren durch Uracil, Cytosin und Thymin und in der Triticonukleinsäure dagegen durch Cytosin und Uracil vertreten ist. Die letztgenannte Säure, welche rechtsdrehend ist, liefert bei der Hydrolyse mit Säuren 1 Mol. Guanin, 1 Mol. Adenin und Cytosin (WHEELER und JOHNSON[1]) 2 Mol. Uracil und 3 Mol. Pentose auf je 4 Atome Phosphor. Aus Tuberkelbacillen sind von LEVENE Nukleinsäuren dargestellt worden, deren Natur jedoch noch nicht näher erforscht ist.

Plasminsäure.

Plasminsäure haben ASCOLI und KOSSEL[2]) eine Säure genannt, welche durch Einwirkung von Alkali auf Hefe entsteht. Sie enthält Eisen und wird von sehr verdünnter Salzsäure (1 p. m.) gelöst. Ob hier ein chemisches Individuum oder ein Gemenge vorliegt, steht noch dahin.

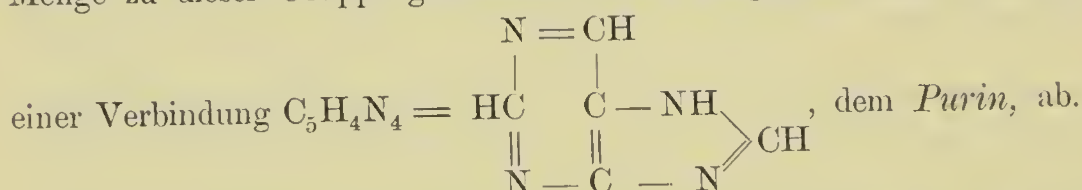
Hinsichtlich der Darstellung von Hefe- und Triticonukleinsäure wird auf die Arbeiten von ALTMANN, KOSSEL, OSBORNE und HARRIS[3]) hingewiesen.

Unter den Zersetzungsprodukten der Nukleinsäuren sind die Purinderivate und Pyrimidinderivate von besonderem Interesse.

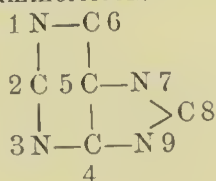
Purinbasen (Nukleinbasen, Alloxurbasen, Xanthinstoffe). Mit diesen verschiedenen Namen bezeichnet man eine Gruppe von kohlen-, wasserstoff-, stickstoff- und in den meisten Fällen sauerstoffhaltigen Stoffen, die bezüglich ihrer Zusammensetzung eine nahe Verwandtschaft nicht nur untereinander, sondern auch mit der Harnsäure zeigen. Sämtliche diese Stoffe, die Harnsäure mit inbegriffen, hat man als aus einem Alloxur- und einem Harnstoffkerne bestehend betrachtet, und aus dem Grunde haben KOSSEL und KRÜGER die Basen *Alloxurbasen* und die ganze Gruppe, mit Einschluss der Harnsäure, *Alloxurkörper* genannt. E. FISCHER[4]), welcher nicht nur die nahe Beziehung der Harnsäure zu dieser Gruppe in mehrfacher Weise gezeigt, sondern auch die Synthese einer

Purinbasen.

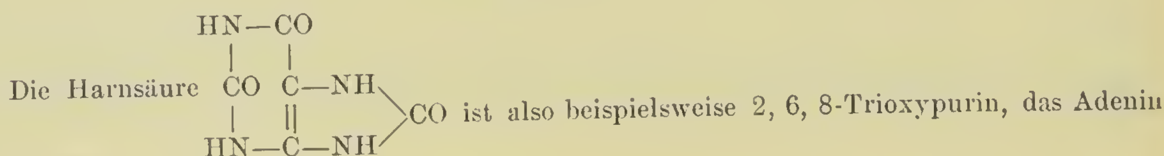
Menge zu dieser Gruppe gehörender Stoffe ausgeführt hat, leitet sie alle von einer Verbindung $C_5H_4N_4$ = [Formel], dem *Purin*, ab.



Durch Substitution verschiedener Wasserstoffatome in dem Purin durch Hydroxyl-, Amid- oder Alkylgruppen entstehen die verschiedenen Purinkörper. Um die Stellung der verschiedenen Substituenten anzugeben, hat E. FISCHER vorgeschlagen die neun Glieder des Purinkernes in folgender Weise zu nummerieren.



Die Harnsäure [Formel] ist also beispielsweise 2, 6, 8-Trioxypurin, das Adenin

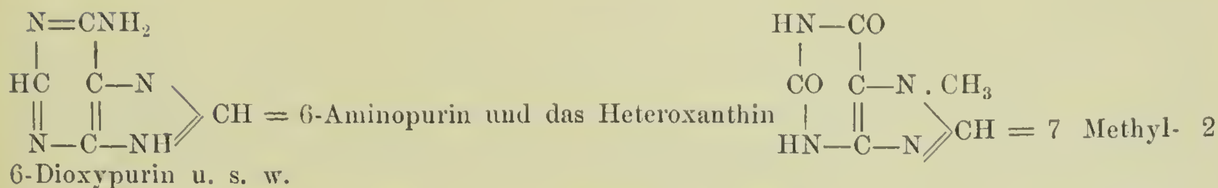


1) Amer. chem. Journal 29.

2) ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

3) Vergl. Fussnote 1, S. 127.

4) Vergl. namentlich die Aufsätze von E. FISCHER in Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 30 u. 32.



CH = 6-Aminopurin und das Heteroxanthin CH = 7 Methyl- 2 6-Dioxypurin u. s. w.

Konstitution und Synthese der Basen.

Der Ausgangspunkt für die von FISCHER ausgeführte synthetische Darstellung der Purinbasen war das 2, 6, 8-Trichlorpurin, welches mit dem 8-Oxy- 2, 6-Dichlorpurin als Zwischenstufe aus harnsaurem Kali und Phosphoroxychlorid erhalten wurde. Die nahe Beziehung der Harnsäure zu den Nukleinbasen geht auch daraus hervor, dass man, wie SUNDWIK [1]) gezeigt hat, durch Reduktion von Harnsäure in alkalischer Lösung zwei Stoffe erhalten kann, die, wenn auch mit dem Xanthin und Hypoxanthin nicht ganz identisch, jedenfalls diesen Stoffen sehr ähnlich sind. Die synthetische Darstellung des Xanthins durch Erhitzen von Blausäure mit Wasser und Essigsäure soll angeblich auch GAUTIER [2]) gelungen sein.

Die im Tierkörper oder dessen Exkreten gefundenen Purinkörper oder Alloxurkörper sind folgende: *Harnsäure*, *Xanthin*, *Heteroxanthin*, *1-Methylxanthin*, *Paraxanthin*, *Guanin*, *Epiguanin*, *Hypoxanthin*, *Episarkin*, *Adenin* und *Karnin*. In naher Beziehung zu ihnen stehen die im Pflanzenreiche vorkommenden Stoffe, *Theobromin*, *Theophyllin* und *Koffein*.

Purinkörper

Die Zusammensetzung der in physiologisch chemischer Hinsicht wichtigsten Purinkörper ist folgende:

Harnsäure	$C_5H_4N_4O_3$		2 . 6 . 8 . Trioxypurin
Xanthin	$C_5H_4N_4O_2$		2 . 6 . Dioxypurin
1-Methylxanthin	$C_6H_6N_4O_2$	1 . Methyl	„ „ „
Heteroxanthin	$C_6H_6N_4O_2$	7 „	„ „ „
Theophyllin	$C_7H_8N_4O_2$	1 . 3 . Dimethyl	„ „ „
Paraxanthin	$C_7H_8N_4O_2$	1 . 7 „	„ „ „
Theobromin	$C_7H_8N_4O_2$	3 . 7 „	„ „ „
Koffein	$C_8H_{10}N_4O_2$	1 . 3 . 7 . Trimethyl	„ „ „
Hypoxanthin	$C_5H_4N_4O$		6 . Oxypurin
Guanin	$C_5H_5N_5O$	2 . Amino	„ „
Epiguanin	$C_{10}H_{13}N_9O_2$	7 . Methyl „ „	„ „
Adenin	$C_5H_5N_5$		6 . Aminopurin
Episarkin	$C_4H_8N_4O_3$ (?)		
Karnin	$C_7H_8N_4O_3$		

Vorkommen

Nachdem schon SALOMON [3]) das Vorkommen von Xanthinstoffen in jungen Zellen nachgewiesen hatte, ist die Bedeutung der Xanthinkörper als Zersetzungsprodukte des Zellkernes und der Nukleine besonders durch die bahnbrechenden Untersuchungen von KOSSEL, welcher das Adenin und das Theophyllin entdeckt hat, dargetan worden. Er hat ihnen auch den Namen Nukleinbasen gegeben. In solchen Geweben, in welchen, wie z. B. in den Drüsen, die Zellen ihre ursprüngliche Beschaffenheit bewahrt haben, finden sich die Nukleinbasen nicht als solche frei, sondern in Verbindung mit anderen Atomgruppen (Nukleinen) vor. In solchen Geweben dagegen, welche, wie die Muskeln, arm an Zellkernen sind, findet man sie bisweilen auch im freien Zustande. Da die Nukleinbasen, wie KOSSEL gezeigt hat, in naher Beziehung zu dem Zellkerne stehen, ist es leicht zu verstehen, warum die Menge dieser Stoffe reichlich vermehrt wird, wenn reichliche Mengen von kernhaltigen Zellen an solchen Stellen auftreten,

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

2) Compt. rend. **98** S. 1523 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **31**. Über die Synthese von Harnsäure und Purinbasen vergl. man ferner W. TRAUBE ebenda **33**.

3) Sitzungsber. d. Bot. Vereins der Provinz Brandenburg 1880 (Separatabzug).

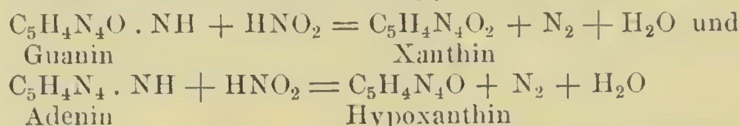
welche früher verhältnismässig arm daran waren. Ein Beispiel dieser Art liefert das an Leukocyten äusserst reiche Blut bei Leukämie. In solchem Blute fand KOSSEL[1]) 1,04 p. m. Nukleinbasen gegen nur Spuren davon in normalem Blute. Dass diese Basen auch Zwischenstufen bei der Entstehung des Harnstoffes oder

Vorkommen

der Harnsäure im Tierorganismus darstellen können, ist, wie später (vergl. Kap. 15) gezeigt werden soll, nicht zu bezweifeln.

Von den Nukleinbasen sind einige nur im Harne oder in den Muskeln gefunden worden. Als Spaltungsprodukte der Nukleine hat man aber bisher nur die vier Basen, Xanthin, Guanin, Hypoxanthin und Adenin erhalten. Während hinsichtlich der übrigen Purinkörper auf die bezüglichen Kapitel hingewiesen wird, können deshalb auch hier nur die obigen vier Stoffe, die eigentlichen Nukleinbasen, besprochen werden.

Von diesen vier Stoffen bilden das Xanthin und Guanin gewissermassen eine besondere Gruppe, das Hypoxanthin und Adenin eine andere. Durch Einwirkung von salpetriger Säure geht das Guanin in Xanthin und das Adenin in Hypoxanthin über.



$$\underset{\text{Guanin}}{C_5H_4N_4O \,.\, NH} + HNO_2 = \underset{\text{Xanthin}}{C_5H_4N_4O_2} + N_2 + H_2O \text{ und}$$

$$\underset{\text{Adenin}}{C_5H_4N_4 \,.\, NH} + HNO_2 = \underset{\text{Hypoxanthin}}{C_5H_4N_4O} + N_2 + H_2O$$

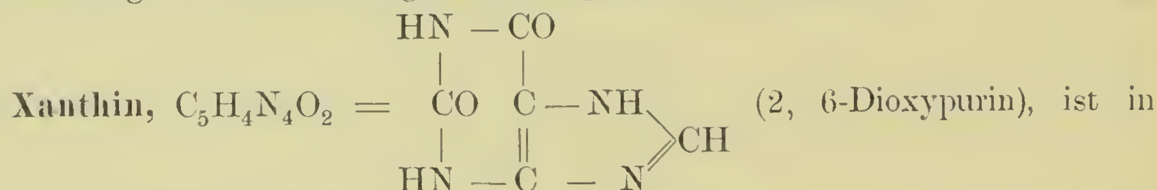
Beziehungen unter einander.

Bei der Fäulnis geht ebenfalls Guanin in Xanthin und Adenin in Hypoxanthin über. Bei der Spaltung mit Salzsäure geben alle vier Stoffe Ammoniak, Glykokoll, Kohlensäure und Ameisensäure. Bei der Oxydation mit Salzsäure und Kaliumchlorat liefert das Xanthin, das Bromadenin und Bromhypoxanthin Alloxan und Harnstoff; das Guanin liefert Guanidin, Parabansäure (ein Oxydationsprodukt des Alloxans) und Kohlensäure.

Die Nukleinbasen bilden mit Mineralsäuren kristallisierende Salze, die mit Ausnahme von den Adeninsalzen von Wasser zersetzt werden. Von Alkalien werden sie leicht gelöst, während sie zu Ammoniak etwas verschieden sich verhalten. Aus saurer Lösung werden sie alle durch Phosphorwolframsäure gefällt, ebenso scheiden sie sich alle nach Zusatz von Ammoniak und ammoniakalischer

Allen Nukleinbasen gemeinsame Eigenschaften.

Silberlösung als Silberverbindungen aus. Diese Niederschläge sind in siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. löslich. Von FEHLINGscher Lösung (vergl. Kap. 15) bei Gegenwart von einem Reduktionsmittel, wie dem Hydroxylamin, werden sie, wie DRECHSEL und BALKE gezeigt haben, ebenfalls gefällt. Zur Fällung kann man nach KRÜGER[2]) ebenso gut Kupfersulfat und Natriumbisulfit brauchen. Dieses Verhalten der Xanthinkörper eignet sich ebenso gut wie das zu Silberlösung zur Abscheidung und Reingewinnung derselben.



Xanthin, $C_5H_4N_4O_2$ = (2, 6-Dioxypurin), ist in Muskeln, Leber, Milz, Pankreas, Nieren, Hoden, Karpfsperma, Thymus und Gehirn gefunden worden. Im Harne kommt es als physiologischer Bestandteil in äusserst geringer Menge vor und nur selten hat man es in Harnsedimenten

Vorkommen des Xanthins.

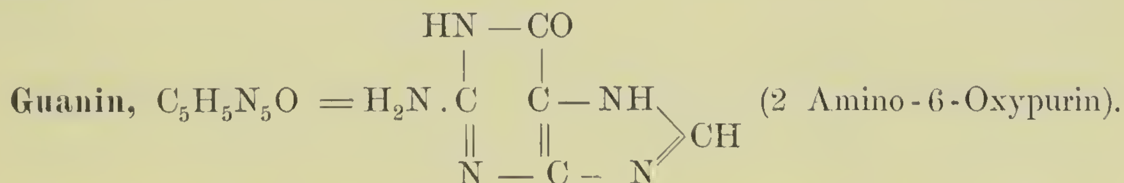
[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7, S. 22.

[2]) BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper. Inaug.-Diss. Leipzig 1893; KRÜGER, Zeitschr. f physiol. Chem. 18.

oder in Blasensteinen gefunden. In einem solchen Stein wurde es zuerst (von MARCET) beobachtet. In grösster Menge findet man das Xanthin in einigen Guanosorten (Jarvisguano).

Das Xanthin ist amorph oder stellt körnige Massen von Kristallblättchen dar, kann aber nach HORBACZEWSKI[1]) auch in Drusen aus glänzenden, dünnen, grossen rhombischen Platten mit 1 Mol. Kristallwasser sich ausscheiden. Es ist sehr wenig löslich in Wasser, in 14151—14600 Teilen bei $+ 16^0$ C und in 1300—1500 Teilen bei 100^0 C (ALMÉN)[2]). In Alkohol oder Äther ist es unlöslich, von Alkalien wird es leicht, von verdünnten Säuren dagegen schwer gelöst. Eigenschaften. Mit Chlorwasserstoffsäure gibt es eine kristallisierende, schwer lösliche Verbindung. Mit sehr wenig Natronlauge gibt es eine leicht kristallisierende Verbindung, die von mehr Alkali leicht gelöst wird. In Ammoniak gelöst, gibt das Xanthin mit Silbernitrat einen unlöslichen, gelatinösen Niederschlag von Xanthinsilber. Von heisser Salpetersäure wird dieser Niederschlag gelöst und es entsteht dabei eine verhältnismässig leicht lösliche, kristallisierende Doppelverbindung. Eine wässerige Xanthinlösung wird durch essigsaures Kupferoxyd beim Kochen gefällt. Bei gewöhnlicher Temperatur wird das Xanthin von Quecksilberchlorid und von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Bleiessig allein fällt es nicht.

Mit Salpetersäure in einer Porzellanschale zur Trockne abgedampft gibt das Xanthin einen gelben Rückstand, welcher bei Zusatz von Natronlauge erst rot und dann beim Erwärmen purpurrot gefärbt wird. Bringt man in Natronlauge in einer Porzellanschale etwas Chlorkalk, rührt um und trägt das Xanthin ein, so bildet sich um die Xanthinkörnchen ein erst dunkelgrüner, bald aber sich braunfärbender Hof, der dann wieder verschwindet (HOPPE-SEYLER). Wird Reaktionen das Xanthin in einer kleinen Schale auf dem Wasserbade mit Chlorwasser und einer Spur Salpetersäure erwärmt und eingetrocknet, so färbt sich der Rückstand, wenn er unter einer Glasglocke mit Ammoniakdämpfen in Berührung kommt, rot oder purpurviolett (Reaktion von WEIDEL). E. FISCHER[3]) führt die WEIDELsche Reaktion in folgender Weise aus. Er kocht in Reagensgläschen mit Chlorwasser oder mit Salzsäure und ein wenig Kaliumchlorat, verdampft dann vorsichtig die Flüssigkeit und befeuchtet den trockenen Rückstand mit Ammoniak.



Guanin.

Das Guanin ist in zellreichen Organen, Leber, Milz, Pankreas, Hoden und im Lachssperma gefunden worden. Es findet sich ferner in den Muskeln (in sehr

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.
2) Journ. f. prakt. Chem. **96**.
3) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**, S. 2236.

kleiner Menge), in Fischschuppen und in der Schwimmblase einiger Fische als irisierende Kristalle von Guaninkalk, im Retinaepithel von Fischen, in Guano und in Spinnenexkrementen, als Hauptbestandteil derselben, und endlich angeblich auch im Menschen- und Schweineharn. Unter pathologischen Verhältnissen hat man es im leukämischen Blute und bei der Guaningicht der Schweine in deren Muskeln, Gelenken und Bändern gefunden.

Vorkommen des Guanins.

Das Guanin ist ein farbloses, gewöhnlich amorphes Pulver, welches indessen aus seiner Lösung in konzentriertem Ammoniak bei der freiwilligen Verdunstung des letzteren in sehr kleinen Kristallen sich ausscheiden kann. Unter Umständen kann es nach HORBACZEWSKI auch in Drusen, die dem Kreatininchlorzink ähnlich sehen, kristallisieren. In Wasser, Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von Mineralsäuren wird es ziemlich leicht, von Alkalien leicht, von Ammoniak aber nur äusserst schwer gelöst. Nach WULFF[1]) lösen sich in 100 ccm kalter Ammoniaklösung von resp. 1, 3 und 5 p. c. NH_3 bezw. 9, 15 und 19 mg Guanin. In heisser Ammoniaklösung ist die Löslichkeit relativ bedeutend grösser. Das salzsaure Salz kristallisiert leicht und ist, seines charakteristischen Verhaltens im polarisierten Lichte wegen, zur mikroskopischen Erkennung des Guanins von KOSSEL[2]) empfohlen worden. Das Sulfat enthält 2 Mol. Kristallwasser, die beim Erhitzen auf 120° C vollständig entweichen, und hierdurch sowie dadurch, dass das Guanin beim Zersetzen mit Chlorwasser Guanidin liefert, unterscheidet es sich von dem 6-Amino-2-Oxypurin, welches als ein Oxydationsprodukt des Adenins aufzufassen ist und möglicherweise als Produkt des chemischen Stoffwechsels vorkommt (E. FISCHER). Das 6-Amino-2-Oxypurinsulfat enthält nur 1 Mol. Kristallwasser, das bei 120° C nicht entweicht. Von Pikrinsäure, wie auch von Metaphosphorsäure werden selbst sehr verdünnte Guaninlösungen gefällt. Die Niederschläge können zur quantitativen Bestimmung benutzt werden. Die Silberverbindung wird von siedender Salpetersäure sehr schwer gelöst und beim Erkalten kristallisiert die Doppelverbindung leicht aus. Zu der Salpetersäureprobe verhält sich das Guanin wie das Xanthin, gibt aber mit Alkali beim Erwärmen eine mehr blauviolette Farbe. Eine warme Lösung von salzsaurem Guanin gibt mit kalt gesättigter Lösung von Pikrinsäure einen aus seideglänzenden Nadeln bestehenden, gelben Niederschlag (CAPRANICA). Mit einer konzentrierten Lösung von chromsaurem Kali gibt eine Guaninlösung eine kristallinische, orangerote und mit einer konzentrierten Lösung von Ferricyankalium eine gelbbraune, kristallinische Fällung (CAPRANICA). Die Zusammensetzung dieser und anderer Guaninverbindungen ist von KOSSEL und WULFF[3]) näher studiert worden. Das Guanin gibt nicht die WEIDELsche Reaktion.

Eigenschaften und Reaktionen.

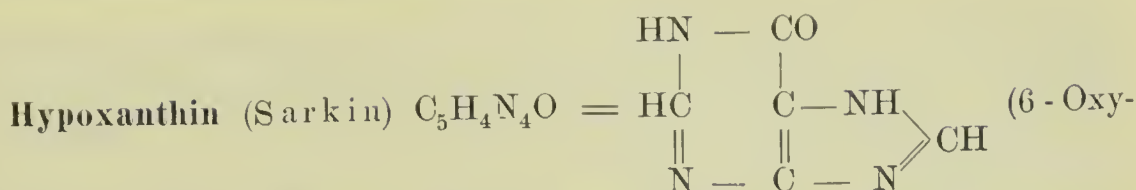
Verbindungen.

---

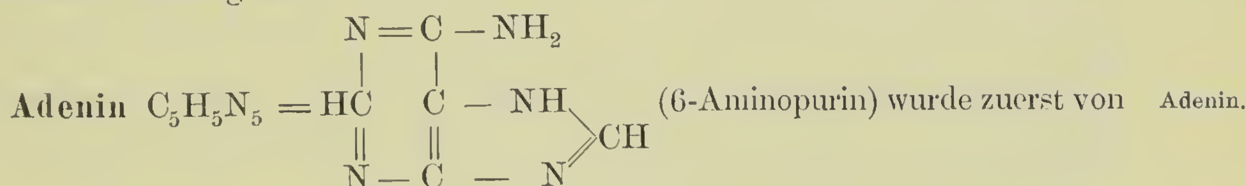
1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

2) Über die chem. Zusammensetz. der Zelle. Verh. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1890—91, Nr. 5 u. 6.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; CAPRANICA, ebenda **4**.

Hypoxanthin (Sarkin) $C_5H_4N_4O$ =  (6-Oxypurin) ist in denselben Geweben wie das Xanthin gefunden worden. Besonders reichlich kommt dasselbe im Sperma von Lachs und Karpfen vor. Das Hypoxanthin findet sich auch im Knochenmark, in sehr geringer Menge im normalen Harn und, wie es scheint, auch in der Milch. Im Blut und Harn Leukämischer ist es in nicht unbedeutender Menge gefunden worden. Vorkommen des Hypoxanthins.

Das Hypoxanthin bildet farblose, sehr kleine Kristallnadeln. Es löst sich schwer in kaltem Wasser; die Angaben über seine Löslichkeit darin sind aber einander widersprechend[1]). In siedendem Wasser löst es sich leichter, in etwa 70—80 Teilen. In Alkohol löst es sich fast gar nicht, wird aber von Säuren und Alkalien gelöst. Die Verbindung mit Chlorwasserstoffsäure kristallisiert, ist aber weniger schwer löslich als die entsprechende Xanthinverbindung. In verdünnten Alkalien und Ammoniak wird es leicht gelöst. Die Silberverbindung löst sich schwer in siedender Salpetersäure. Beim Erkalten scheidet sich ein aus zwei Hypoxanthinsilbernitratverbindungen bestehendes Gemenge von nicht konstanter Zusammensetzung aus. Behandelt man dieses Gemenge in der Wärme mit Ammoniak und überschüssigem Silbernitrat, so entsteht eine Hypoxanthinsilberverbindung, die nach dem Trocknen bei 120° C die konstante Zusammensetzung $2(C_5H_2Ag_2H_4O)H_2O$ hat und zur quantitativen Bestimmung des Hypoxanthins sich eignet. Das Hypoxanthinpikrat ist schwerlöslich, bringt man aber eine siedende Lösung desselben mit einer neutralen oder nur schwach sauren Lösung von Silbernitrat zusammen, so wird das Hypoxanthin fast quantitativ ausgefällt als die Verbindung $C_5H_3AgN_4O . C_6H_2(NO_2)_3OH$. Das Hypoxanthin gibt mit Metaphosphorsäure keine schwerlösliche Verbindung. Mit Salpetersäure wie das Xanthin behandelt, gibt das Hypoxanthin einen fast ungefärbten Rückstand, welcher von Alkali beim Erwärmen nicht rot wird. Gibt die WEIDELsche Reaktion nicht. Nach Einwirkung von Salzsäure und Zink nimmt eine Hypoxanthinlösung bei Zusatz von übersehüssigem Alkali eine erst rubinrote und dann braunrote Farbe an (KOSSEL). Nach FISCHER[2]) tritt Rotfärbung schon in der sauren Lösung auf. Eigenschaften.

Adenin $C_5H_5N_5$ =  (6-Aminopurin) wurde zuerst von KOSSEL[3]) in der Pankreasdrüse gefunden. Es findet sich in allen kernhaltigen Zellen, kommt aber in grösster Menge im Sperma von Karpfen und in der Adenin.

1) Vergl. E. FISCHER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**.
2) KOSSEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**, S. 252; E. FISCHER l. c.
3) Vergl. Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **12**.

Thymusdrüse vor. Es ist auch in leukämischem Harne gefunden worden (STADTHAGEN)[1]. In reichlichen Mengen kann man es aus Teeblättern gewinnen.

Das Adenin kristallisiert mit 3 Mol. Kristallwasser in langen Nadeln, die allmählich an der Luft, aber viel rascher beim Erwärmen undurchsichtig werden. Erwärmt man die Kristalle langsam in einer zur Lösung ungenügenden Menge Wasser, so werden sie bei + 53° C plötzlich getrübt — eine für das Adenin charakteristische Reaktion. Es löst sich in 1086 Teilen kalten Wassers, in warmem Wasser ist es viel leichter löslich. Es ist unlöslich in Äther aber etwas löslich in heissem Alkohol. In Säuren und Alkalien löst es sich leicht. Von Ammoniaklösung wird es leichter als Guanin aber schwerer als Hypoxanthin gelöst. Die Silberverbindung des Adenins ist schwer löslich in warmer Salpetersäure und scheidet beim Erkalten ein kristallisierendes Gemenge von Adeninsilbernitraten aus. Mit Pikrinsäure gibt das Adenin eine schwerlösliche Verbindung, $C_5H_5N_5 . C_6H_2(NO_2)_3OH$, welche leichter als das Hypoxanthinpikrat sich ausscheidet und zur quantitativen Bestimmung des Adenins benutzt werden kann. Es gibt ebenfalls ein Adeninquecksilberpikrat. Mit Metaphosphorsäure gibt das Adenin, wenn die Lösung nicht zu verdünnt ist, einen im Überschuss der Säure löslichen Niederschlag. Das salzsaure Adenin gibt mit Goldchlorid eine, teils in blattförmigen Aggregaten und teils in würfelförmigen oder prismatischen Kristallen, oft mit abgestumpften Ecken, sich ausscheidende Doppelverbindung, die zur mikroskopischen Erkennung des Adenins geeignet ist. Der Salpetersäureprobe und der WEIDELschen Probe gegenüber verhält sich das Adenin wie das Hypoxanthin. Dasselbe gilt auch von dem Verhalten zu Salzsäure und Zink mit darauffolgendem Alkalizusatz.

Eigenschaften des Adenins.

Das Prinzip für die Darstellung und den Nachweis der vier oben geschilderten Xanthinkörper in Organen und Geweben ist nach KOSSEL und seinen Schülern folgendes: Die fein zerteilten Organe oder Gewebe werden 3—4 Stunden mit Schwefelsäure von etwa 5 p. m. gekocht. Die abfiltrierte Flüssigkeit wird mit Bleiessig vom Eiweiss befreit, das neue Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, von neuem filtriert, konzentriert und nach Zusatz von überschüssigem Ammoniak mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Die Silberverbindungen werden (unter Zusatz von etwas Harnstoff, um Nitrierung zu verhindern) in einer nicht zu grossen Menge siedender Salpetersäure von 1,1 sp. Gew. gelöst und die Lösung siedend heiss filtriert. Beim Erkalten bleibt das Xanthinsilbernitrat in Lösung, während die Doppelverbindungen von Guanin, Hypoxanthin und Adenin auskristallisieren. Aus dem Filtrate von diesen Verbindungen kann das Xanthinsilber mit Ammoniak ausgeschieden und aus dieser Verbindung das Xanthin mit Schwefelwasserstoff frei gemacht werden. Die oben genannten drei Silbernitratverbindungen werden in Wasser mit Schwefelammonium in der Wärme zersetzt; das Schwefelsilber wird abfiltriert, das Filtrat konzentriert, mit Ammoniak übersättigt und auf dem Wasserbade damit digeriert. Das Guanin bleibt dabei ungelöst zurück, während die zwei anderen Basen in Lösung übergehen. Ein Teil des Guanins wird jedoch von dem Schwefelsilber zurückgehalten und kann durch Auskochen desselben mit verdünnter Salzsäure und darauffolgendes Übersättigen des Filtrates mit Ammoniak gewonnen werden.

Darstellung und Nachweis der Nukleinbasen.

[1] VIRCHOWS Arch. **109**.

Beim Erkalten des obigen, von dem Guanin getrennten, adenin- und hypoxanthinhaltigen Filtrates, welches wenn nötig durch Verdunsten von Ammoniak weiter befreit wird, scheidet sich das Adenin aus, während das Hypoxanthin in Lösung bleibt. Nach BALKE[1]) kann man auch mit Vorteil die Xanthinkörper mit Kupfersalt und Hydroxylamin, wie oben erwähnt, ausscheiden und dann zu der weiteren Trennung derselben gehen.

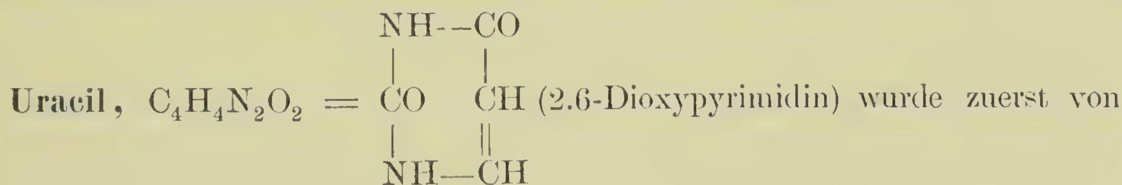
Quantitative Bestimmung.

Zur Bestimmung der Gesamtmenge der Purinstoffe in tierischen Organen dient das Verfahren von BURIAN und HALL (Zeitschr. für physiologische Chemie Bd. 38); die quantitative Bestimmung der verschiedenen Basen geschieht aber sonst in den Hauptzügen nach dem oben geschilderten Verfahren. Das Xanthin wird als Xanthinsilber gewogen. Die drei Silbernitratverbindungen werden mit Ammoniak unter Zusatz von Silbernitrat in die entsprechenden Silberverbindungen übergeführt und erst darauf lässt man Schwefelammonium auf die genau ausgewaschenen Silberverbindungen einwirken. Das Guanin wird als solches gewogen. Das adenin- und hypoxanthinhaltige, ammoniakalische Filtrat, welches nicht mit dem salzsauren Extrakte des Schwefelsilbers vermischt werden darf, neutralisiert man und setzt eine kalte konzentrierte Lösung von Natriumpikrat, bis die ganze Flüssigkeit sattgelb gefärbt ist, hinzu. Das Adeninpikrat wird sogleich abfiltriert, auf dem Filter mit Wasser gewaschen, bei über 100° C getrocknet und gewogen. Das hypoxanthinhaltige Filtrat wird siedend heiss mit Silbernitrat allmählich versetzt und nach dem Erkalten mit Silbernitrat auf vollständige Ausfällung geprüft. Das Hypoxanthinsilberpikrat wird ausgewaschen, bei 100° C getrocknet und gewogen. Über die Zusammensetzung der obigen Verbindungen vergl. oben S. 135 und 136. Diese Trennungsmethode des Adenins und Hypoxanthins setzt voraus, dass die Flüssigkeit keine Salzsäure enthält.

Bestimmung.

Wegen der nicht unbedeutenden Löslichkeit des Guanins in warmem Ammoniak kann die obige, allgemein geübte Trennungsmethode mit Ammoniak nicht zu genauen Resultaten führen. Nach KOSSEL und WULFF[2]) kann man deshalb das Guanin aus der hinreichend verdünnten Lösung mit übersehüssiger Metaphosphorsäure ausfällen und den Stickstoffgehalt des ausgewaschenen Niederschlages nach KJELDAHL bestimmen. Aus dem Filtrate fällt man das Adenin und Hypoxanthin mit ammoniakalischer Silberlösung aus. Die Silberverbindungen zersetzt man mit sehr verdünnter Salzsäure und verfährt dann zur Trennung des Adenins von dem Hypoxanthin nach BRUHNS (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 14. S. 559 u. 560). Bezüglich der Schwierigkeiten, mit welchen der Nachweis und die genaue Bestimmung der Purinkörper in Organextraktion verknüpft sind, vergl. man ferner die Arbeiten von HIS und HAGEN (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 30) und BURIAN und HALL (ebenda Bd. 38).

Uracil.



Uracil, $C_4H_4N_2O_2$ = (2.6-Dioxypyrimidin) wurde zuerst von ASCOLI und KOSSEL aus Hefenukleinsäure gewonnen; es ist später von KOSSEL und STEUDEL aus Thymusnukleinsäure und Heringstestikeln und von LEVENE

[1]) l. c.

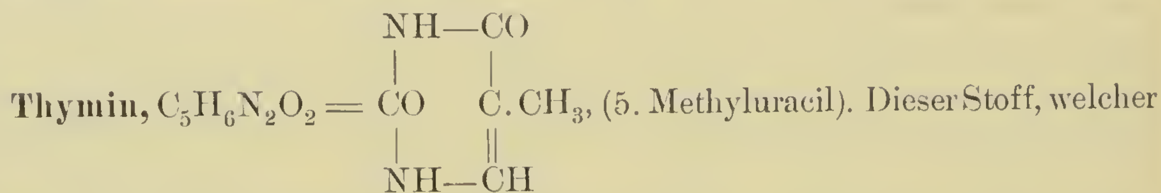
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

aus Milz- und Pankreasnukleinsäure dargestellt worden. Die synthetische Darstellung desselben wurde zuerst von E. FISCHER und ROEDER ausgeführt[1]).

Eigenschaften.

Das Uracil kristallisiert in rosettenförmig angeordneten Nadeln. Beim vorsichtigen Erhitzen sublimiert es zum Teil unzersetzt, entwickelt aber auch rote Dämpfe und zersetzt sich zum Teil. Es ist leicht löslich in heissem und schwer in kaltem Wasser, löst sich aber fast gar nicht in Alkohol und Äther. Von Ammoniak wird es leicht gelöst. Von Silbernitratlösung wird es erst nach vorsichtigem Zusatz von Ammoniak oder Barytwasser gefällt. Der Niederschlag ist in überschüssigem Ammoniak leicht löslich. Es gibt die WEIDELsche Reaktion (s. 133). Bezüglich der Darstellung des Uracils vergl. man KOSSEL und STEUDEL (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 37 S. 245).

Thymin.



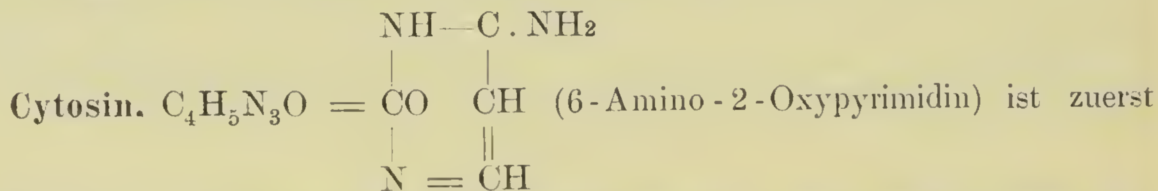
Thymin, $C_5H_6N_2O_2$ = (Formel) (5. Methyluracil). Dieser Stoff, welcher mit dem von SCHMIEDEBERG aus Salmonukleinsäure dargestellten Nukleosin identisch ist, wird aus Thymonukleinsäuren erhalten und ist aus Thymusnukleinsäure zuerst von KOSSEL und NEUMANN dargestellt worden. E. FISCHER und ROEDER[2]) haben es synthetisch dargestellt.

Eigenschaften.

Das Thymin kristallisiert in sternförmig oder dendritisch gruppierten kleinen Blättchen oder (selten) in kurzen Nadeln (GULEWITSCH)[3]). Beim Erhitzen sublimiert es. In kaltem Wasser ist es schwer, in heissem leicht und in Alkohol ziemlich schwer löslich. Zu Silbernitratlösung und Ammoniak oder Barytwasser verhält es sich wie Uracil. Von Phosphorwolframsäure, welche nicht das Uracil fällt, kann das Thymin gefällt werden. Bromwasser wird entfärbt unter Bildung von Bromthymin. Zur Erkennung dient die Sublimierbarkeit, das Verhalten zu Silbernitrat und die Elementaranalyse.

Bezüglich der Darstellungsmethode vergl. man KOSSEL und NEUMANN (l. c.) und W. JONES (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 29. S. 461).

Cytosin.



Cytosin. $C_4H_5N_3O$ = (Formel) (6-Amino-2-Oxypyrimidin) ist zuerst von KOSSEL und NEUMANN aus Thymusnukleinsäure, darauf von KOSSEL und STEUDEL aus Störsperma, Heringstestikeln und Hefenukleinsäure, ferner von LEVENE aus Milz- und Pankreasnukleinsäure und endlich auch von WHEELER

---

1) ASCOLI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; KOSSEL u. STEUDEL ebenda **37**; LEVENE ebenda **38** u. **39**; FISCHER u. ROEDER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

2) SCHMIDEBERG l. c., Arch. f. exp. Path. u. Pharm.; KOSSEL u. NEUMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **26** u. **27**; FISCHER u. ROEDER ebenda **34**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

und JOHNSON aus Triticonukleinsäure dargestellt worden. WHEELER und JOHNSON[1]) haben es auch synthetisch dargestellt.

Die freie Base ist schwerlöslich in Wasser und kristallisiert in dünnen perlmutterglänzenden Blättchen. Die Platinchloriddoppelverbindung, das ebenfalls kristallisierende Pikrat, das Nitrat und die zwei Sulfate sind für die Erkennung des Cytosins von Bedeutung. Die Base wird von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat, mit überschüssigem Baryumhydroxyd, gefällt, was zum Nachweis derselben von Bedeutung ist (KUTSCHER). Das Cytosin gibt wie das Uracil mit Chlorwasser und Ammoniak die Murexidreaktion. Bezüglich der Darstellung vergl. man KÖSSEL und STEUDEL (Zeitschrift für physiologische Chemie Bd. 37 und 38) und KUTSCHER (ebenda Bd. 38). Eigenschaften.

Mineralstoffe. Die in Zellen von höheren Pflanzen und von Tieren regelmässig gefundenen Mineralstoffe sind Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium, Eisen, Phosphorsäure und Chlor. Hierzu kommen in einzelnen Zellen auch Mangan, Kieselsäure, Jod und wie es scheint auch Arsen. Es ist hauptsächlich das Verdienst LIEBIGS, den Nachweis geführt zu haben, dass die Mineralstoffe für die normale Zusammensetzung der Organe und Gewebe wie auch für den normalen Verlauf der Lebensvorgänge ebenso notwendig wie die organischen Körperbestandteile sind. Diese Bedeutung der Mineralbestandteile erhellt schon daraus, dass es kein tierisches Gewebe und keine tierische Flüssigkeit gibt, in welchen nicht Mineralstoffe enthalten sind, und ferner daraus, dass gewisse Gewebe oder Gewebselemente regelmässig vorwiegend gewisse und nicht andere Mineralstoffe enthalten. Diese Verteilung ist bezüglich der Alkaliverbindungen im allgemeinen derart, dass die Natriumverbindungen vorzugsweise in den Säften, die Kaliumverbindungen dagegen hauptsächlich in den Formelementen vorkommen. Dementsprechend enthält die Zelle auch in der Regel vorzugsweise Kalium, hauptsächlich als Phosphat, während sie weniger reich an Natrium- und Chlorverbindungen ist. Mineralstoffe.

Die Notwendigkeit des Kaliums für das Leben und die Entwickelung der Zelle geht aus mehreren Beobachtungen hervor. Ein sehr lehrreiches und interessantes Beispiel dieser Wirkung hat LOEB[2]) in seinen Untersuchungen über die parthenogenetische Entwickelung der Eier von dem Meeresanneliden Chaetopterus geliefert. Die durch Sperma nicht befruchteten Eier können im Seewasser allein nur bis zum Acht- oder Sechzehnzellenstadium sich furchen; nach kurzdauernder Einwirkung eines mit etwas KCl versetzten Seewassers können sie aber bis zu Trichophoralarven sich entwickeln. Der Umstand, dass das KCl hierbei nicht durch andere Chloride, wohl aber durch andere Kaliumsalze ersetzt werden kann, zeigt ferner, dass es hier um eine bestimmte Wirkung der Kaliumionen sich handelt. Kalium.

Die Bedeutung der Phosphorsäure ist allerdings nicht klar; die Annahme liegt aber nahe zur Hand, dass diese Säure bei der Entstehung des Lecithins

1) Amer. chem. Journ. 29; vergl. im übrigen Fussnote 1, S. 127.
2) Amer. Journ. of Physiol. 3, 4; PFLÜGERS Arch. 87.

und Nukleins sich beteiligt und dadurch indirekt die von dem Zellkerne abhängigen Vorgänge des Wachstums und der Teilung der Zellen ermöglicht. Durch Züchtungsversuche an der Alge Spirogyra hat LOEW[1]) in der Tat gezeigt, dass nur bei Zufuhr von Phosphaten (in seinen Versuchen Kaliumphosphat) Ernährung des Zellkernes und damit Wachstum und Teilung der Zellen ermöglicht werden. Ohne Phosphatzufuhr können die Zellen von Spirogyren zwar längere Zeit leben und sowohl Stärke als Eiweiss produzieren, doch leidet dabei Wachstum und Vermehrung.

Phosphorsäure.

Da man sowohl Phosphorsäure wie Eisen aus Nukleinsubstanzen erhält, dürften wohl diese Stoffe, wenigstens relativ, am reichlichsten in den Kernen vorkommen. Über die Verteilung der Mineralstoffe auf Protoplasma und Kern lässt sich jedoch gegenwärtig nichts Sicheres aussagen und dasselbe gilt von der Bindungsweise der Mineralstoffe in den Zellen. Durch das Einäschern erhält man nämlich nicht nur ein Gemenge der Mineralstoffe des Kernes und des Protoplasmas, sondern es werden, was übrigens für tierische Säfte und Gewebe überhaupt gilt, die ursprünglichen Verhältnisse hierdurch wesentlich geändert. Die Verbindungen zwischen Kolloiden und Mineralsubstanzen werden aufgehoben, Kohlensäure entweicht, Schwefelsäure und Phosphorsäure können aus organischen Stoffen entstehen. Für das Stadium der Mineralbestandteile, deren Bindungs- und Wirkungsweise in den Säften und Geweben ist also die gewöhnliche chemische Analyse nicht ausreichend, sondern man muss auch die physikalisch-chemischen Methoden hier zu Hilfe nehmen.

Änderungen durch das Einäschern.

Aus den nach solchen Methoden bisher ausgeführten Untersuchungen kann man, abgesehen von der Bedeutung der Mineralstoffe für die osmotische Spannung in Zellen und Geweben, schon jetzt den Schluss ziehen, dass es bei der Beteiligung der Mineralstoffe an dem Zellenleben wesentlich um Ionenwirkungen sich handelt. Ein Beispiel hierfür liefert die in dem nächsten Kapitel zu besprechende Permeabilität der Blutkörperchen und anderer Zellen für neutrale Alkalisalze unter Austausch von Ionen. Ein anderes liefern die Untersuchungen über Giftwirkungen von Kupfersalzen (MAILLARD) und Quecksilbersalzen, Säuren und Laugen (PAUL und KRÖNIG)[2]). Aus diesen Untersuchungen folgt nämlich, dass die Giftigkeit von dem Grade der Dissoziation abhängig ist und dass es also nicht auf den Gesamtgehalt der Lösungen an z. B. Kupfer- oder Quecksilbersalz, sondern auf den Gehalt an Kupfer- oder Quecksilberionen ankommt.

Gifte- und Ionenwirkungen.

Schöne und lehrreiche Beispiele von der Bedeutung der Ionen für das Zellenleben hat namentlich LOEB[3]) (und Mitarbeiter) geliefert. Der Umfang dieses Buches gestattet allerdings nicht ein ausführlicheres Eingehen auf diese

[1]) Biologisches Zentralbl. **11**, S. 269.

[2]) MAILLARD, Journ. de Physiol. et Path. I.; PAUL u. KRÖNIG, Zeitschr. f. physikal. Chem. **12** und Zeitschr. f. Hygiene **25**.

[3]) LOEB, Amer. Journ. of Physiol. **3**, **4** u. **6**; PFLÜGERS Arch. **80**, **87**, **88** u. **93** (mit GIES).

wichtigen Arbeiten, es dürfte aber angemessen sein, wenigstens ein Beispiel anzuführen. Die Entwickelung der Eier des Fisches Fundulus kann in einer 5/8 Normal NaCl-Lösung lange verhindert werden. Durch Zusatz von $CaSO_4$ wird diese hemmende Wirkung aufgehoben und die Entwickelung findet statt. Wie das Sulfat wirken auch andere Calciumsalze, nicht aber ein Alkalisulfat, z. B. Na_2SO_4, oder andere neutrale Alkalisalze, und das wirksame muss also das Calcium-Ion sein. Wie das Calcium wirken auch kleine Mengen anderer zweiwertigen Kationen, auch dreiwertiger Ionen, während dagegen Salze einwertiger Kationen nicht entgiftend wirken. Giftig wirkt nach LOEB überhaupt jede Lösung, welche nur einen Elektrolyten enthält, und diese Giftwirkung kann durch einen anderen Elektrolyten aufgehoben werden. Entscheidend für die Mengen, in welchen bestimmte Ionen entgiftend wirken, ist hierbei ihre Wertigkeit, denn es kann, wie oben gesagt, eine geringe Menge eines zweiwertigen Ions die Wirkung einer grösseren Menge eines einwertigen aufheben. Entgiftende Ionenwirkungen.

Die Hauptmasse der Zellen besteht aus Kolloiden, und da das normale Funktionieren der Zelle an eine bestimmte physikalische Beschaffenheit des Protoplasmas gebunden ist, liegt es nahe zur Hand, die Wirkungen der Ionen in Beziehung zu den Zustandsänderungen der Kolloide zu bringen. Die Kolloide können durch Elektrolyte gefällt werden, und wie die Untersuchungen von HARDY und PAULI[1]) lehren, handelt es sich auch hier allem Anscheine nach um Ionenwirkungen. Negativ geladene Kolloide werden nach HARDY von Kationen, positive durch Anionen gefällt. Durch den Antagonismus der Ionenwirkungen in einer aus mehreren Salzen zusammengesetzten Lösung kann auch eine physiologisch äquilibrierte, für das normale Funktionieren geeignete Salzmischung entstehen (LOEB und GIES). Änderungen in der einen oder anderen Richtung müssen dementsprechend auch Zustandsänderungen der Kolloide durch Ionenwirkungen herbeiführen. Wie die Ionen hierbei wirken, ist allerdings noch nicht klar; man findet aber hierüber sehr lehrreiche und klare Auseinandersetzungen bei HÖBER in seinem Buche „Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe“ Leipzig 1902. Kolloide und Ionenwirkungen.

1) HARDY, Journ. of. Physiol. **24** und Zeitschr. f. physikal. Chem. **33**; PAULI, HOFMEISTERS Beitr. 3.

Sechstes Kapitel.

Das Blut.

Das Blut ist in gewisser Hinsicht als ein flüssiges Gewebe zu betrachten und es besteht aus einer durchsichtigen Flüssigkeit, dem *Blutplasma*, in welchem eine ungeheuere Menge von festen Partikelchen, die *roten* und *farblosen Blutkörperchen* (und die *Blutplättchen*) suspendiert sind. Im Blute findet man auch Schollen verschiedener Art, die als Umwandlungsprodukte der Formelemente anzusehen sind [1]).

Haupt-bestandteile des Blutes.

Ausserhalb des Organismus gerinnt das Blut bekanntlich rascher oder langsamer, im allgemeinen aber binnen einigen Minuten nach dem Aderlasse. Alle Blutarten gerinnen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Die einen gerinnen rascher, die anderen langsamer. Bei den Wirbeltieren mit gekernten Blutkörperchen (Vögeln, Reptilien, Batrachiern und Fischen) gerinnt das Blut, wie DELEZENNE gezeigt hat, äusserst langsam, wenn man es unter sorgfältiger Vermeidung der Berührung mit den Geweben auffängt. Bei Berührung mit den Geweben oder mit Gewebsextrakten gerinnt es dagegen nach wenigen Minuten. Das Blut mit kernlosen Blutkörperchen (von Säugetieren) gerinnt im allgemeinen sehr rasch. Doch kann auch hier die Gerinnung durch sorgfältige Vermeidung jeder Berührung mit den Geweben etwas verzögert werden (SPANGARO, ARTHUS [2]). Unter den bisher näher untersuchten Blutarten von Säugetieren gerinnt das Pferdeblut am langsamsten. Durch rasches Abkühlen kann die Gerinnung mehr oder weniger verzögert werden; und wenn man Pferdeblut direkt aus der Ader in einen nicht zu weiten, stark abgekühlten Glaszylinder einströmen und dann bei etwa 0° C abgekühlt stehen lässt, kann das Blut mehrere Tage flüssig bleiben. Es trennt sich dabei allmählich in eine obere, bernsteingelbe, aus Plasma, und eine untere rote, aus Blutkörperchen mit nur wenig Plasma bestehende Schicht. Zwischen beiden sieht man eine weisslich graue Schicht, welche aus weissen Blutkörperchen besteht.

Gerinnung des Blutes.

---

1) Vergl. LATSCHENBERGER, Wien. Sitzungsber. **105**.

2) DELEZENNE, Compt. rend. Soc. de Biol. **49**; SPANGARO, Arch. ital. de Biol. **32** ARTHUS, Journ. d. Physiol. et Pathol. **4**.

Das so gewonnene Plasma ist nach dem Filtrieren eine klare, bernsteingelbe, gegen Lackmus alkalische Flüssigkeit, welche bei etwa 0° C längere Zeit flüssig gehalten werden kann, bei Zimmertemperatur aber bald gerinnt.

Die Gerinnung des Blutes kann auch in anderer Weise verhindert werden. Nach Injektion von Pepton- oder richtiger Albumoselösung in die Blutmasse (an lebenden Hunden) gerinnt das Blut nach dem Aderlasse nicht (FANO, SCHMIDT-MÜLHEIM)[1]. Das aus solchem Blute durch Zentrifugieren gewonnene Plasma wird Peptonplasma genannt. Wie die Fibrinalbumosen wirken nach ARTHUS und HUBER[2]) beim Hunde auch die Kaseosen und Gelatosen. Auch durch Injektion in den Blutstrom von einer Infusion auf die Mundteile des offizinellen Blutegels oder einer Lösung der wirksamen Substanz einer solchen Infusion, des Herudius (FRANZ) wird die Gerinnung des Blutes warmblütiger Tiere verhindert (HAYCRAFT)[3]. Lässt man das Blut direkt aus der Ader in Neutralsalzlösung, am besten in eine gesättigte Magnesiumsulfatlösung (1 Vol. Salzlösung und 3 Vol. Blut), unter Umrühren einfliessen, so erhält man ein Blut-Salzgemenge, welches tagelang ungeronnen bleibt. Die Blutkörperchen, welche infolge ihrer Klebrigkeit und Elastizität sonst leicht durch die Poren eines Papierfiltrums hindurchschlüpfen, werden durch das Salz mehr fest und steif, so dass sie leicht abfiltriert werden können. Das so gewonnene, nicht spontan gerinnende Plasma wird „Salzplasma“ genannt. **Verhinderte Gerinnung.**

Eine besonders gute Methode zur Verhinderung der Gerinnung des Blutes besteht darin, dass man nach dem Verfahren von ARTHUS und PAGÈS[4]) das Blut in so viel einer verdünnten Kaliumoxalatlösung auffängt, dass das Gemenge 0,1 p. c. Oxalat enthält. Die löslichen Kalksalze des Blutes werden von dem Oxalate gefällt und hierdurch verliert das Blut seine Gerinnungsfähigkeit. Andererseits können aber auch die Chloride von Calcium, Baryum und Strontium, wie HORNE[5]) fand, wenn sie in grösserer Menge, bis zu 2—3 p. c., vorhanden sind, die Gerinnung mehrere Tage verhindern. Zur Gewinnung eines nicht gerinnenden Blutplasmas eignet sich nach ARTHUS[6]) ganz besonders das Auffangen des Blutes in Fluornatriumlösung, bis zu einem Gehalte von 0,3 p. c. NaFl. **Kalksalze und Gerinnung.**

Bei der Gerinnung scheidet sich in dem vorher flüssigen Blute ein unlöslicher oder sehr schwer löslicher Eiweissstoff, das *Fibrin*, aus. Wenn diese Ausscheidung in der Ruhe geschieht, gerinnt das Blut zu einer festen Masse, welche, wenn sie am oberen Rande von der Wandung des Gefässes vorsichtig getrennt wird, allmählich unter Auspressung von einer klaren, gewöhnlich gelbgefärbten Flüssigkeit, dem *Blutserum*, sich zusammenzieht. Das feste Ge- **Fibrin, Serum.**

1) FANO, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881; SCHMIDT-MÜLHEIM, ebenda 1880.
2) Arch. de physiol. (5) 8.
3) HAYCRAFT, Proc. physiol. Soc. 1884, S. 13 und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18**; FRANZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.
4) Archives de Physiol. (5) 2 und Compt. rend. **112**.
5) Journ. of Physiol. **19**.
6) Journ. de Physiol. et Pathol. **3** u. **4**.

rinnsel, welches die Blutkörperchen einschliesst, nennt man *Blutkuchen* (Placenta Sanguinis). Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich das Fibrin als elastische Fasern oder faserige Massen ab, und das von ihnen getrennte *defibrinierte Blut*, bisweilen auch *Cruor*[1]) genannt, besteht aus Blutkörperchen und Blutserum. Das defibrinierte Blut besteht also aus Blutkörperchen und Serum, das ungeronnene Blut dagegen aus Blutkörperchen und Blutplasma. Der wesentlichste chemische Unterschied zwischen Blutserum und Blutplasma liegt dagegen darin, dass in dem Blutserum die im Blutplasma vorkommende Muttersubstanz des Fibrins — das Fibrinogen — nicht oder nur spurenweise vorkommt, während das Serum verhältnismässig reich an einem anderen Stoffe, dem Fibrinfermente (vergl. S. 147), ist.

Blutserum Blutkuchen, Cruor.

I. Blutplasma und Blutserum.

Das Blutplasma.

Bei der Gerinnung des Blutes findet in dem Plasma eine chemische Umsetzung statt. Ein Teil von dem Eiweisse desselben scheidet sich als unlöslicher Faserstoff ab. Die Eiweissstoffe des Plasmas müssen also in erster Linie besprochen werden, und diese Eiweissstoffe sind — in so weit als sie bisher näher studiert worden sind — *Fibrinogen*, *Nukleoproteid*, *Serumglobuline* und *Serumalbumine*.

Eiweissstoffe des Blutplasmas

Das **Fibrinogen**, welches nach MATHEWS[2]) einem Zerfalle von Leukocyten, namentlich von solchen aus den Gedärmen, seinen Ursprung zu verdanken hat, kommt in Blutplasma, Chylus, Lymphe und in einigen Trans- und Exsudaten vor. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von anderen Globulinen durch Folgendes. In feuchtem Zustande stellt es weisse, zu einer zähen, elastischen Masse oder Klümpchen leicht sich zusammenballende, in verdünnter Kochsalzlösung lösliche Flöckchen dar. Die Lösung in NaCl von 5—10 p. c. koaguliert beim Erwärmen auf + 52 à 55° C und die kochsalzarme, äusserst schwach alkalische oder fast neutrale Lösung gerinnt bei + 56° C oder ganz derselben Temperatur, bei welcher das Blutplasma selbst gerinnt. Fibrinogenlösungen werden von einem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gefällt, und von NaCl in Substanz im Überschusse können sie ganz vollständig gefällt werden (Unterschied von Serumglobulin). Eine mit möglichst wenig Alkali bereitete salzfreie Lösung von Fibrinogen gibt mit $CaCl_2$ einen bald unlöslich werdenden kalkhaltigen Nieder-

Eigenschaften des Fibrinogens

1) Der Name Cruor wird jedoch in verschiedenem Sinne gebraucht. Man versteht darunter bisweilen nur das zu einer roten Masse fest geronnene Blut, in anderen Fällen dagegen den Blutkuchen, nach der Abtrennung des Serums, und endlich bisweilen auch den aus defibriniertem Blute durch Zentrifugieren gewonnenen oder nach einigem Stehen auftretenden, aus roten Blutkörperchen bestehenden Bodensatz.

2) Amer. Journ. of Physiol. 3.

schlag. Bei Gegenwart von NaCl oder bei Zusatz von überschüssigem $CaCl_2$ tritt der Niederschlag nicht auf[1]). Von dem bei etwa derselben Temperatur gerinnenden Myosin der Muskeln, wie auch von anderen Eiweisskörpern, unterscheidet es sich durch die Eigenschaft, unter gewissen Verhältnissen in Faserstoff übergehen zu können. Das Fibrinogen wirkt kräftig zersetzend auf Hydroperoxyd. Durch Ausfällung mit Wasser oder mit verdünnter Säure wird es bald unlöslich[2]). Die sp. Drehung ist nach MITTELBACH[3]) für Fibrinogen aus Pferdeblut: $(\alpha)D = -52{,}5^0$. Fibrinogen

Aus dem Salzplasma oder Oxalatplasma kann das Fibrinogen leicht durch Ausfällung mit dem gleichen Volumen gesättigter NaCl-Lösung abgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung wird der Niederschlag ausgepresst, in Kochsalzlösung von etwa 8 p. c. aufgelöst, das Filtrat mit gesättigter Kochsalzlösung wie oben gefällt und, nachdem auf diese Weise dreimal mit NaCl-Lösung gefällt worden ist, die zuletzt erhaltene, zwischen Papier ausgepresste Fällung in Wasser fein zerteilt. Das Fibrinogen löst sich dann mit Hilfe der in dem Niederschlage eingeschlossenen kleinen Kochsalzmenge, und die Lösung kann durch Dialyse gegen äusserst schwach alkalisches Wasser salzfrei gewonnen werden. Nach REYE[4]) kann man auch das Fibrinogen durch fraktionierte Fällung des Plasmas mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung darstellen. Über die Reinheit des so gewonnenen Fibrinogens liegen jedoch noch keine Erfahrungen vor. Aus Transsudaten erhält man gewöhnlich ein von Lecithin stark verunreinigtes Fibrinogen, welches ohne Zersetzung kaum rein zu gewinnen ist. Die Methoden zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Fibrinogens in einer Flüssigkeit gründeten sich früher auf der Eigenschaft desselben bei Zusatz von ein wenig Blut, von Serum oder Fibrinferment Faserstoff zu liefern. Zur quantitativen Bestimmung hat REYE die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat vorgeschlagen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist noch nicht hinreichend geprüft worden. Darstellung des Fibrinogens.

Dem Fibrinogen schliesst sich das Umwandlungsprodukt desselben, das Fibrin, nahe an.

Fibrin oder Faserstoff nennt man denjenigen Eiweissstoff, welcher bei der sogenannten spontanen Gerinnung von Blut, Lymphe und Transsudaten wie auch bei der Gerinnung einer Fibrinogenlösung nach Znsatz von Serum oder Fibrinferment (vergl. unten) sich ausscheidet. Fibrin.

Wird das Blut während der Gerinnung geschlagen, so scheidet sich der Faserstoff als elastische, faserige Massen aus. Das Fibrin des Blutkuchens kann dagegen leicht zu kleinen, weniger elastischen und nicht besonders faserigen Klümpchen zerrührt werden. Der typische, faserige und elastische, nach dem Auswaschen weisse Faserstoff steht bezüglich seiner Löslichkeit den koagulierten Eiweissstoffen nahe. In Wasser, Alkohol oder Äther ist er unlöslich. In Salz- Eigenschaften des Fibrins.

1) Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22** und CRAMER, ebenda **23**.

2) Bezüglich des Fibrinogens wird im übrigen auf die Aufsätze des Verf. in PFLÜGERs Arch. **19** u. **22** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** verwiesen.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

4) W. REYE, Über Nachweis und Bestimmung des Fibrinogens. Inaug.-Dissert. Strassburg 1898.

säure von 1 p. m., wie auch in Kali- resp. Natronlauge von 1 p. m., quillt er stark zu einer gallertähnlichen Masse auf, die bei Zimmertemperatur erst nach mehreren Tagen, bei Körpertemperatur zwar leichter, aber jedenfalls auch nur langsam sich löst. Von verdünnten Neutralsalzlösungen kann der Faserstoff nach längerer Zeit bei Zimmertemperatur, bei 40° C viel leichter, gelöst werden und die Lösung findet, wie ARTHUS und HUBERT und auch DASTRE[1]) gezeigt haben, ohne Mitwirkung von Mikroorganismen statt. Bei dieser Lösung entstehen nach GREEN und DASTRE[2]) zwei Globuline. Das Fibrin zerlegt, wie das Fibrinogen, infolge Verunreinigung mit Katalase Hydroperoxyd, büsst aber diese Fähigkeit durch Erhitzen oder durch Einwirkung von Alkohol ein.

Fibrin.

Das oben von der Löslichkeit des Faserstoffes Gesagte bezieht sich nur auf das typische, aus dem arteriellen Blute von Rindern oder Menschen durch Schlagen gewonnene, erst mit Wasser, dann mit Kochsalzlösung und zuletzt wieder mit Wasser gewaschene Fibrin. Das Blut verschiedener Tierarten liefert einen Faserstoff von etwas abweichenden Eigenschaften, und nach FERMI[3]) löst sich also beispielsweise das Schweinefibrin in Salzsäure von 5 p. m. viel leichter als Rinderfibrin. Fibrine von ungleicher Reinheit oder von Blut aus verschiedenen Gefässbezirken stammend, können auch eine etwas ungleiche Löslichkeit zeigen.

Darstellung des Fibrins.

Das durch Schlagen des Blutes gewonnene, wie oben gereinigte Fibrin ist stets von eingeschlossenen entfärbten roten Blutkörperchen oder Resten davon und von lymphoiden Zellen verunreinigt. Rein wird es nur aus filtriertem Plasma oder filtrierten Transsudaten gewonnen. Zur Reindarstellung wie auch zur quantitativen Bestimmung des Fibrins werden die spontan gerinnenden Flüssigkeiten direkt, die nicht spontan gerinnenden erst nach Zusatz von Blutserum oder Fibrinfermentlösung mit einem Fischbeinstabe stark geschlagen, die ausgeschiedenen Gerinnsel erst mit Wasser, dann mit einer 5 prozentigen Kochsalzlösung, darauf wieder mit Wasser gewaschen und zuletzt mit Alkohol und Äther extrahiert. Lässt man das Fibrin mit dem Blute, in welchem es entstanden ist, einige Zeit in Berührung, so wird es nach DASTRE[4]) zum Teil gelöst (Fibrinolyse). Für eine genaue quantitative Bestimmung des Fibrins ist die Vermeidung dieser Fibrinolyse von Wichtigkeit (DASTRE).

Gerinnung.

Eine reine Fibrinogenlösung kann bei Zimmertemperatur bis zu beginnender Fäulnis aufbewahrt werden, ohne die Spur einer Faserstoffgerinnung zu zeigen. Wird dagegen in eine solche Lösung ein mit Wasser ausgewaschenes Fibringerinnsel eingetragen oder setzt man ihr ein wenig Blutserum zu, so gerinnt sie bald und kann einen ganz typischen Faserstoff liefern. Zur Umsetzung des Fibrinogens in Fibrin ist also die Gegenwart eines anderen, in den Blutgerinnseln und im Serum enthaltenen Stoffes erforderlich. Dieser Stoff, dessen Bedeutung für die Faserstoffgerinnung zuerst von BUCHANAN[5]) beobachtet

1) ARTHUS u. HUBERT, Arch. de physiol. (5) 5; DASTRE, ebenda (5) 7.
2) GREEN, Journal of Physiol. 8; DASTRE l. c.
3) Zeitschr. f. Biologie. 28.
4) Archives de Physiol. (5) 5 u. 6.
5) London med. Gazette 1845, S. 617. Zit. nach GAMGEE, Journal of Physiol. 1879.

wurde, ist später von ALEX. SCHMIDT [1]), welcher ihn von neuem entdeckte, als „Fibrinferment“ oder *Thrombin* bezeichnet worden. Die Natur dieses enzymartigen Stoffes hat man noch nicht sicher ermitteln können. Während mehrere, besonders englische Forscher das Fibrinferment als ein Globulin auffassten, soll es dagegen nach den Untersuchungen von PEKELHARING u. a. ein Nukleoproteid sein, welches nach HUISKAMP [2]) in der Thymusdrüse teils als Nukleohiston und teils in anderer Form vorkommt. Das Fibrinferment entsteht nach PEKELHARING unter dem Einflusse von löslichen Kalksalzen aus einem in dem spontan nicht gerinnenden Plasma vorhandenen Zymogen. Auch SCHMIDT nahm eine derartige Muttersubstanz des Fibrinfermentes im Blute an und er nannte sie *Prothrombin*. Mit anderen Enzymen stimmt das Thrombin darin überein, dass es schon in äusserst kleiner Menge seine Wirkung entfaltet, und ferner darin, dass es beim Erhitzen seiner Lösung unwirksam wird. Einen mehr entscheidenden Beweis für die Enzymnatur des Thrombins hat FULD [3]) durch Untersuchung der Geschwindigkeit der Gerinnung bei wechselndem Thrombingehalt geliefert. Er fand nämlich, dass wenigstens innerhalb gewisser Grenzen eine Zunahme der Enzymmenge auf das Doppelte eine Zunahme der Gerinnungsgeschwindigkeit um das Anderthalbfache zur Folge hat, und dass also das Zeitgesetz der Thrombinwirkung in naher Beziehung zu der von SCHÜTZ für die Verdauungsenzyme gefundenen Regel zu stehen scheint. Das Optimum der Thrombinwirkung liegt bei ungefähr 40° C; bei 70—75° C wird das Enzym zerstört. Ob das bei verschiedenen Tieren gefundene Thrombin identisch ist oder ob es mehrere Thrombine gibt, ist noch nicht sicher entschieden; das letztere ist jedoch wahrscheinlicher.

Thrombin und Prothrombin.

Enzymnatur des Thrombins.

Die Isolierung des Thrombins ist auf mehrere Weise versucht worden. Gewöhnlich wird es jedoch nach der folgenden, von ALEX. SCHMIDT [4]) angegebenen Methode dargestellt. Man fällt Serum oder defibriniertes Blut mit dem 15—20fachen Volumen Alkohol und lässt es einige Monate stehen. Der Niederschlag wird dann abfiltriert und über Schwefelsäure getrocknet. Aus dem getrockneten Pulver kann das Ferment mit Wasser extrahiert werden. Andere Methoden sind vom Verf. und von PEKELHARING [5]) angegeben worden.

Darstellung.

Zur Darstellung möglichst kalkarmer Thrombinlösungen empfiehlt es sich, das mit Oxalat von Kalksalzen befreite Serum mit Alkohol zu fällen und monatelang unter Alkohol aufzubewahren. Das trockene Pulver wird mit Wasser zer-

---

1) PFLÜGERS Arch. **6**; ferner Zur Blutlehre 1892 und Weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

2) PEKELHARING, Unters. über das Fibrinferment. Verhandl. d. Kon. Akad. d. Wetens. Amsterdam 1892 Deel. **1**; ebenda 1895 und Zentralbl. f. Physiol. **9**; WRIGTH, Proc. of Roy. Irish Akad. (3) **2**, The Lancet 1892 und: On WOOLDRIDGES Method. etc., British. med. Journal 1891, LILIENFELD, Hämatol. Untersuch., DU BOIS-REYMONDS Arch. 1892 und: Über Leukocyten und Blutgerinnung ebenda, HALLIBURTON u. BRODIE, Journal of Physiol. **17** u. **18**; HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; PEKELHARING u. HUISKAMP, ebenda **39**.

3) HOFMEISTERS Beitr. **2**.

4) PFLÜGERS Arch. **6**.

5) HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **18**, S. 89; PEKELHARING l. c.

Darstellung des Thrombins.

rieben und durch wiederholtes kurzdauerndes Aufschlemmen in Wasser und Zentrifugieren von löslichen Salzen befreit. Dann lässt man es mit Wasser — 100 à 150 ccm auf je 1 g Pulver — einige Zeit stehen, filtriert und erhält in der Weise Lösungen, die nur etwa 0,3—0,4 p. m. feste Stoffe und etwa 0,0007 p. m. CaO enthalten (Verf.).

Wird eine, wie oben angegeben dargestellte, salzhaltige Lösung von Fibrinogen mit einer Lösung von „Fibrinferment" versetzt, so gerinnt sie bei Zimmertemperatur mehr oder weniger rasch und liefert dabei ein ganz typisches Fibrin. Ausser dem Fibrinfermente ist dabei jedoch auch die Gegenwart von Neutralsalz ein notwendiges Bedingnis, ohne welches, wie ALEX. SCHMIDT gezeigt hat, die Faserstoffgerinnung überhaupt nicht von statten geht. Die Gegenwart von löslichem Kalksalz ist dagegen nicht, wie man einige Zeit angenommen hat, eine unerlässliche Bedingung für die Fibrinbildung, indem nämlich, wie ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und Verf.[1]) gezeigt haben, das Thrombin auch bei Abwesenheit von mit Oxalat fällbarem Kalksalz das Fibrinogen in typisches Fibrin umsetzt. Das Fibrin ist auch, wenn man von möglichst kalkarmen Fibrinogen- und Thrombinlösungen ausgeht, nicht reicher an Kalk als das verwendete Fibrinogen (Verf.), und die Annahme, dass die Fibrinbildung mit einer Kalkaufnahme verbunden ist, hat also als nicht stichhaltig sich erwiesen. Die Menge Faserstoff, welche bei der Gerinnung entsteht, ist stets kleiner als die Menge Fibrinogen, aus welcher das Fibrin hervorgeht, und es bleibt dabei immer eine kleine Menge Proteinsubstanz in Lösung zurück. Es ist deshalb wohl auch möglich, dass die Faserstoffgerinnung, in Übereinstimmung mit einer zuerst von DENIS ausgesprochenen Ansicht, ein Spaltungsvorgang sei, bei welchem das lösliche Fibrinogen in einen unlöslichen Eiweissstoff, das Fibrin, welches die Hauptmasse darstellt, und eine lösliche Proteinsubstanz, welche nur in geringer Menge gebildet wird, sich spaltet. Man findet in der Tat auch sowohl im Blutserum wie in dem Serum geronnener Fibrinogenlösungen eine, bei etwa + 64° C gerinnende, globulinähnliche Substanz, die vom Verf. Fibringlobulin genannt wurde. Die Frage, ob diese Substanz von vorneherein als Verunreinigung in der Fibrinogenlösung enthalten sei oder ob sie ein wahres Spaltungsprodukt darstelle, hat man indessen noch nicht ganz sicher entscheiden können. Die Frage, ob bei der Fibrinogengerinnung eine Spaltung stattfindet, ist auch in hohem Grade weiterer Untersuchungen bedürftig[2]).

Fibrinbildung aus dem Fibrinogen.

Es gibt auch andere Ansichten über das Wesen des Gerinnungsvorganges bei der Fibrinbildung, die indessen gar nicht begründet sind. Die Tatsache, dass die löslichen Kalksalze für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin nicht notwendig sind, steht nicht im Widerspruche mit der anderen Tatsache, dass sie für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas anwesend sein müssen. Dieser scheinbare Widerspruch lässt sich nämlich, wie später gezeigt werden soll,

Kalksalze und Gerinnung.

1) Vergl. HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, wo die Arbeiten von SCHMIDT und PEKELHARING zitiert sind, und ebenda 28.

2) Vergl. HAMMARSTEN ebenda **28** und HEUBNER, Arch f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

durch besondere Verhältnisse des Blutplasmas erklären, und man darf nicht übersehen, dass die Gerinnung des Blutes ein weit mehr verwickelter Vorgang als die Gerinnung einer Fibrinogenlösung ist, insoferne als bei der ersteren auch andere Fragen, wie die Ursache des Flüssigbleibens des Blutes im Körper, der Ursprung des Fibrinfermentes, die Bedeutung der Formelemente für die Gerinnung u. a. in den Vordergrund treten. Ein näheres Eingehen auf die verschiedenen Hypothesen und Theorien der Blutgerinnung kann deshalb auch erst später geschehen. Gerinnung.

Nukleoproteid. Diese Substanz, welche, wie oben bemerkt, von PEKELHARING und HUISKAMP als mit dem Prothrombin oder Thrombin identisch angesehen wurde, findet sich sowohl in dem Blutplasma wie in dem Serum und wird aus dem letzteren regelmässig mit dem Globulin ausgefällt. Es ähnelt dem Globulin darin, dass es in Neutralsalzlösung leicht löslich ist, durch Sättigung mit Magnesiumsulfat vollständig ausgesalzen werden kann und bei der Dialyse nur unvollständig sich ausscheidet. Es wird viel schwerer als Serumglobulin von überschüssiger, verdünnter Essigsäure gelöst und es gerinnt bei + 65 à 69° C. Die grössere Schwerlöslichkeit in Essigsäure ist von PEKELHARING als wichtiges Trennungsmittel des Proteides von den Globulinen benutzt worden. Nukleoproteid.

Serumglobuline (Paraglobulin KÜHNE, fibrinoplastische Substanz ALEX. SCHMIDT, Serumkasein PANUM)[1]) kommen in Plasma, Serum, Lymphe, Trans- und Exsudaten, weissen und roten Blutkörperchen und wahrscheinlich in mehreren tierischen Geweben und Formelementen, wenn auch in kleiner Menge, vor; sie gehen auch in mehreren Krankheiten in den Harn über. Vorkommen der Serumglobuline.

Das s. g. Serumglobulin ist keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von zwei oder mehreren Proteinsubstanzen, deren vollständige und sichere Trennung voneinander noch nicht gelungen ist. In dem aus dem Blutplasma oder Blutserum durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat erhältlichen Globulingemenge finden sich nämlich Nukleoproteid, Fibringlobulin und das eigentliche Serumglobulin bezw. Gemenge von Globulinen.

Das Nukleoproteid ist schon oben abgehandelt worden. Das Fibringlobulin, welches in dem Serum nur in geringer Menge vorkommt, kann durch NaCl vollständig ausgefällt werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline, unterscheidet sich aber von den Serumglobulinen durch eine niedrigere Gerinnungstemperatur, 64—66° C, wie auch dadurch, dass es schon bei 28-prozentiger Sättigung mit Am_2SO_4-Lösung gefällt wird. Fibringlobulin.

Serumglobuline. Wird das durch Sättigung mit Magnesiumsulfat ausgeschiedene Globulin der Dialyse unterworfen, so scheidet sich, wie längst bekannt und von MARCUS weiter bestätigt wurde, nur ein Teil des Globulins aus, während ein Rest in Lösung bleibt und auch durch Säurezusatz nicht gefällt wird. Aus dem Grunde sah sich auch MARCUS[2]) berechtigt zwischen wasserlöslichem und in Wasser nicht löslichem Globulin zu unterscheiden. Nach späteren Untersuchungen von HOFMEISTER und PICK[3]) sollte dann ferner der

1) KÜHNE, Lehrbuch d. physiol. Chem.; AL. SCHMIDT, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PANUM, VIRCHOWS Arch. 3 u. 4.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 28.

3) HOFMEISTERS Beitr. 1.

wasserunlösliche Teil in der Hauptsache einer durch Am_2SO_4 leichter (durch 28—36 Vol.-Proz. an gesättigter Lösung) und der wasserlösliche einer schwerer (durch 36—44 Vol.-Proz. gesättigter Lösung) fällbaren Gobnlinfraktion entsprechen. Die erste Fraktion hat man Euglobulin, die zweite Pseudoglobulin genannt. Nach PORGES und SPIRO[1]) lassen sich indessen die Serumglobuline mittelst Am_2SO_4 in drei Fraktionen zerlegen, deren Fällungsgrenzen 28—36, 33—42 und 40—46 Vol.-Proz. an salzgesättigter Lösung sind. Auffallenderweise enthalten alle drei Fraktionen wasserunlösliches Globulin. Endlich haben FREUND und JOACHIM[2]) in neuerer Zeit gefunden, dass sowohl die „Euglobulin-“ wie die „Pseudoglobulin“-Fraktion ein Gemenge von wasserlöslichem und nicht wasserlöslichem Globulin ist und dass dementsprechend die Anzahl der verschiedenen Globuline im Serum eine noch grössere sein dürfte.

Verschiedene Globulinfraktionen.

Nach allen diesen Untersuchungen liegt wohl der Schluss am nächsten, dass entweder der Unterschied zwischen wasserlöslichem und wasserunlöslichem Globulin unzureichend begründet oder auch, dass die fraktionierte Fällung mit Ammoniumsulfat eine zur Trennung der verschiedenen Globuline wenig geeignete Methode ist. Man darf auch nicht übersehen, dass die Globulinfraktionen stets von anderen Serumbestandteilen verunreinigt sind, welche die Löslichkeit und Fällbarkeit beeinflussen können. So kann, wie Verf. gezeigt hat, ein wasserlösliches Globulin durch geeignete Reinigung in ein wasserunlösliches umgewandelt werden und umgekehrt geht das wasserunlösliche Globulin bisweilen an der Luft in ein wasserlösliches über. Ein in Neutralsalzlösung unlöslicher Eiweissstoff, wie das Kasein, kann auch nach dem Verf.[3]) durch Verunreinigung mit Serumbestandteilen die Löslichkeit eines Globulins annehmen und endlich hat K. MÖRNER[4]) gezeigt, dass eine Verunreinigung des Serumglobulins mit Seifen die Fällbarkeit desselben wesentlich verändern kann. Unter solchen Umständen müssen die obigen Angaben über verschiedene Globulinfraktionen mit grosser Vorsicht aufgenommen werden.

Fällbarkeit und verunreinigende Stoffe.

Die bisherigen Untersuchungen über das sog. Serumglobulin haben also noch zu keinen entscheinenden Resultaten geführt. Dass aber dieses Globulin — abgesehen von den Enzymen, Immunkörpern und anderen unbekannten Stoffen, welche von den verschiedenen Fraktionen mit niedergerissen werden — ein Gemenge von Globulinen darstellt, dürfte wohl nicht zu bezweifeln sein. Das Serumglobulin oder Globulingemenge, wie man es aus dem Serum nach den unten anzugebenden Methoden erhält, hat folgende Eigenschaften.

In feuchtem Zustande stellt es eine schneeweisse, feinflockige, gar nicht zähe oder elastische Masse dar, welche regelmässig Thrombin enthält und dementsprechend eine Fibrinogenlösung zum Gerinnen bringt. Die neutral reagierenden Lösungen werden von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, nur unvollständig und von dem gleichen Volumen gesättigter Kochsalzlösung gar nicht gefällt. Ebenso werden sie durch Dialyse oder durch Säurezusatz nur teilweise gefällt. Durch Sättigung mit Magnesiumsulfat oder Halbsättigung mit Ammoniumsulfat kann man dagegen eine vollständige Ausfällung bewirken. Die Gerinnungstemperatur ist bei einem Gehalte der Lösung an 5—10 p. c. NaCl 69—76°, am öftesten aber etwa + 75°. Die sp. Drehung in salzhaltiger Lösung

Eigenschaften der Serumglobuline.

1) HOFMEISTERS Beitr. III.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.
3) Vergl. HAMMARSTEN, Ergebnisse d. Physiol. **1**. Abt. 1.
4) Zeitschr. f. Physiol. Chem. **34**.

ist für Serumglobulin aus Rinderblut nach FREDERICQ[1]) $(\alpha)D = -47{,}8^0$. Die verschiedenen Globulinfraktionen unterscheiden sich hinsichtlich Gerinnungstemperatur, sp. Drehung, Brechungskoeffizient (REISS)[2]) und elementarer Zusammensetzung nicht wesentlich voneinander. Die mittlere Zusammensetzung ist nach VERF. C 52,71, H 7,01, N 15,85, S 1,11 p. c. K. MÖRNER[3]) fand 1,02 p. c. Schwefel und 0,67 p. c. bleischwärzenden Schwefel. Sämtlicher Schwefel ist wie es scheint als Cystin vorhanden. Eigenschaften.

Das Serumglobulin enthält, wie K. MÖRNER zuerst gezeigt hat, eine abspaltbare Kohlehydratgruppe. LANGSTEIN[4]) hat aus dem Blutglobulin mehrere Kohlehydrate erhalten, nämlich Glukose, Fruktose, eine mit Glukosamin nicht identische Aminohexose und wahrscheinlich eine linksdrehende Aldose und Kohlehydratsäuren unbekannter Art. In wie weit diese nur in sehr kleiner Menge gefundenen Kohlehydrate von dem Globulin oder von anderen beigemengten Stoffen herrühren, steht noch dahin. Nach ZANETTI soll das Blutserum ein Glykoproteid enthalten, und die Untersuchungen von EICHHOLZ[5]) sprechen ebenfalls dafür, dass die Globuline von einem Glykoproteid verunreinigt sind. Kohlehydratgruppen.

Serumglobulin (das „Euglobulin") kann leicht aus Blutserum durch Neutralisation oder schwaches Ansäuren desselben mit Essigsäure und darauffolgende Verdünnung mit 10—20 Vol. Wasser als eine feinflockige Fällung ausgeschieden werden. Zur weiteren Reinigung löst man den Niederschlag in verdünnter Kochsalzlösung oder in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali und fällt dann von neuem durch Verdünnen mit Wasser, bezw. durch Zusatz von ein wenig Essigsäure. Mittelst Magnesium- oder Ammoniumsulfat kann sämtliches Serumglobulin aus dem Serum ausgeschieden werden; in diesem Falle ist es aber schwierig, die Salze durch Dialyse vollständig zu entfernen. Wie aus diesem Gemenge die verschiedenen Globuline zu trennen sind, kann, so lange man über die Anzahl der Globuline im Serum nicht einig ist, noch nicht angegeben werden. Bisher hat man hauptsächlich die fraktionierte Fällung mit Am_2SO_4 benutzt. Das aus Blutserum dargestellte Serumglobulin ist stets von Lecithin und Thrombin verunreinigt. Ein von Fibrinferment nicht verunreinigtes Serumglobulin kann aus fermentfreien Transsudaten, wie bisweilen aus Hydroceleflüssigkeiten, dargestellt werden, was also zeigt, dass Serumglobulin und Thrombin verschiedene Stoffe sind. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumglobulins kann man die Ausfällung mit Magnesiumsulfat bis zur Sättigung (Verf.) oder mit dem gleichen Volumen einer gesättigten neutralen Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und KAUDER und POHL)[6]) benutzen. Der Niederschlag wird behufs der quantitativen Bestimmung auf ein gewogenes Filtrum gesammelt, mit der fraglichen Salzlösung gewaschen, bei etwa 115° C Darstellung. Quantitative Bestimmung.

1) Bull. Acad. Roy. de Belg. (2) **50**. Vergl. über das Paraglobulin im übrigen HAMMARSTEN; PFLÜGERS Arch. **17** u. **18** und Ergebnisse der Physiol. **1**. Abt. 1.

2) HOFMEISTERS Beitr. **4**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

4) MÖRNER, Zentralbl. f. Physiol. **7**; LANGSTEIN, Münch. Med. Wochenschr. 1902, S. 1876 und Wien. Sitz.-Ber. Bd. **112**, Abt. II b 1903.

5) ZANETTI, Chem. Zentralbl. 1898 I. S. 624; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. **23**.

6) HAMMARSTEN l. c.; HOFMEISTER, KAUDER u. POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**.

mit dem Filtrum getrocknet, dann mit kochend heissem Wasser zur vollständigen Entfernung der Salze ausgewaschen, mit Alkohol und Äther extrahiert, getrocknet, gewogen und zur Bestimmung der Asche verbrannt.

Serumalbumine finden sich in reichlicher Menge in Blutserum, Blutplasma, Lymphe, Ex- und Transsudaten. Wahrscheinlich finden sie sich auch in anderen tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dasjenige Eiweiss, welches unter pathologischen Verhältnissen in den Harn übergeht, besteht zu grossem, oft zum grössten Teil aus Serumalbumin.

Vorkommen des Serumalbumins.

Wie das Serumglobulin scheint auch das Serumalbumin ein Gemenge von mindestens zwei Eiweissstoffen zu sein. Die Darstellung von kristallisiertem Serumalbumin (aus Pferdeblutserum) ist zum ersten Male GÜRBER gelungen. Aus anderen Blutsera kristallisiert es schwer (GRUZEWSKA). Selbst aus dem Pferdeblutserum wird aber immer nur ein Teil des Albumins in Kristallen erhalten, und es ist also wohl möglich, dass das amorphe, von Ammoniumsulfat etwas schwerer fällbare Albumin ein zweites Serumalbumin repräsentiert (MAXIMOWITSCH). Nach den Angaben von GÜRBER und MICHEL schien es, als wäre auch das kristallisierende Serumalbumin ein Gemenge, was indessen nunmehr auf Grund der Beobachtungen von SCHULZ, WICHMANN und KRIEGER verneint wird. Wie es in dieser Hinsicht mit der amorphen Fraktion des Serumalbumins sich verhält, steht noch dahin. Auf Grund der verschiedenen Gerinnungstemperaturen glaubte HALLIBURTON drei verschiedene Albumine in dem Blutserum annehmen zu können, eine Annahme, die indessen von mehreren Seiten und neuerdings von HOUGARDY bestritten worden ist. Auf der anderen Seite sprechen sowohl die älteren Untersuchungen von KAUDER wie die neueren von OPPENHEIMER[2]) für die nicht einheitliche Natur der Serumalbumine, und diese Frage ist also noch eine offene.

Kristallisiertes und amorphes Serumalbumin.

Albuminfraktionen.

Das kristallinische Serumalbumin dürfte vielleicht eine Verbindung mit Schwefelsäure sein (K. MÖRNER). Das aus der wässerigen Lösung der Kristalle mit Alkohol koagulierte Albumin hat fast dieselbe elementare Zusammensetzung (MICHEL) wie das aus Pferdeblutserum dargestellte, amorphe Albumingemenge (HAMMARSTEN und K. STARKE)[3]). Die mittlere Zusammensetzung war C 53,06, H 6,98, N 15,99, S 1,84 p. c. K. MÖRNER fand in dem kristallisierten Albumin nach Entfernung der Schwefelsäure 1,73 p. c. Gesamtschwefel, der wahrscheinlich nur als Cystin vorhanden ist. Aus kristallisiertem Serumalbumin hat LANGSTEIN[4]) ein stickstoffhaltiges Kohlehydrat (Glukosamin) abspalten können. Die Menge war indessen so gering, dass es fraglich bleibt, ob das Kohlehydrat

Zusammensetzung.

1) Bezügl. der Literatur über kristallisiertes Serumalbumin vergl. man SCHULZ: Die Kristallisation von Eiweissstoffen, Jena 1901; MAXIMOWITSCH, MALYS Jahresber. **31**, S. 35.

2) HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **5** u. **7**; HOUGARDY, Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 665; OPPENHEIMER, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. Berlin 1902.

3) MICHEL, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. z. Würzburg **29**, Nr. 3; K. STARKE, MALYS Jahresber. **11**.

4) K. MÖRNER l. c.; LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beitr. **1**.

nicht von einer Verunreinigung herrührt. Für die sp. Drehung des kristallisierten Serumalbumins aus Pferdeserum fand MICHEL $(\alpha)D = -61-61{,}2^0$, MAXIMOWITSCH dagegen $(\alpha)D = -47{,}47^0$.

Das kristallisierte und amorphe Serumalbumin zeigt in wässeriger Lösung die gewöhnlichen Albuminreaktionen. Die Gerinnungstemperatur liegt in 1-prozentiger Lösung des salzarmen Albumins etwa bei 50° C, steigt aber mit dem Kochsalzgehalte. Die salzhaltige Lösung des aus Serum ausgefällten Gemenges gerinnt gewöhnlich bei 70—85° C; die Gerinnungstemperatur hängt aber wesentlich von Salzgehalt und Reaktion ab. Eine Lösung von Serumalbumin ist noch nie mit Sicherheit ganz frei von Mineralstoffen erhalten worden. Eine möglichst salzfreie Lösung gerinnt aber weder beim Kochen noch nach Zusatz von Alkohol. Nach Zusatz von ein wenig Kochsalz gerinnt sie dagegen in beiden Fällen [1]. Eigenschaften.

Das Serumalbumin unterscheidet sich von dem Albumin des Hühnereiweisses unter anderem dadurch, dass es stärker nach links dreht, dass seine durch starke Salzsäure erzeugte Fällung in einem Überschusse der Säure sich leicht wieder löst und dass es von Alkohol weit weniger leicht unlöslich wird. Unterschiede von dem Eialbumin.

Zur Darstellung des Serumalbumingemenges entfernt man nach JOHANSSON zuerst das Globulin durch Sättigung mit Magnesiumsulfat bei etwa + 30° C und filtriert bei derselben Temperatur. Das erkaltete Filtrat wird von dem auskristallisierten Salze getrennt und mit Essigsäure bis zu gegen 1 p. c. versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, ausgepresst, in Wasser unter Zusatz von Alkali zu neutraler Reaktion gelöst und die Lösung dann durch Dialyse von Salzen befreit. Aus der dialysierten Lösung kann das Albumingemenge in fester Form erhalten werden entweder durch Eintrocknen der Lösung in gelinder Wärme oder auch durch Ausfällung mit Alkohol, welcher dann rasch entfernt wird. Ein anderes, ebenfalls gutes Verfahren rührt von K. STARKE [2]) her. Das kristallisierte Serumalbumin erhält man aus dem durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat von Globulin befreiten Serum durch Zusatz von mehr Salz bis zur Trübung und weiteres Verfahren, wie in den Arbeiten von GÜRBER und MICHEL näher angegeben ist. Durch Ansäuren mit Essigsäure oder Schwefelsäure [3]) kann die Kristallisation wesentlich beschleunigt werden. Zum Nachweise und zur quantitativen Bestimmung des Serumalbumins kann man das, von dem mit Magnesiumsulfat ausgeschiedenen Globulin getrennte Filtrat zum Sieden, wenn nötig nach Zusatz von ein wenig Essigsäure, erhitzen. Am einfachsten wird die Menge des Serumalbumins als Differenz zwischen dem Gesamteiweiss und dem Globulin berechnet. Darstellung und quantitative Bestimmung.

Übersicht der elementären Zusammensetzung der oben geschilderten und besprochenen Eiweissstoffe (aus Pferdeblut).

	C	H	N	S	O	
Fibrinogen	52,93	6,90	16,66	1,25	22,26	(HAMMARSTEN)
Fibrin	52,68	6,83	16,91	1,10	22,48	do.

1) Über die Bezieh. d. Neutralsalze zur Hitzegerinnung vergl. man: J. STARKE, Sitzungsber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1897.

2) JOHANSSON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; K. STARKE, MALYS Jahresb. **11**.

3) Vergl. HOPKINS u. PINKUS, Journ. of Physiol. **23**; KRIEGER, Über Darstellung kristallinischer tierischer Eiweissstoffe, Inaug.-Dissert. Strassburg 1899.

	C	H	N	S	O	
Fibringlobulin	52,70	6,98	16,06	—	—	(HAMMARSTEN)
Serumglobulin	52,71	7,01	15,85	1,11	23,32	do.
Serumalbumin	53,08	7,1	15,93	1,9	21,96	(MICHEL).

Albumosen. In dem Blutserum sind auch von LANGSTEIN[1]) albumoseähnliche Eiweisssubstanzen, die nach ihm wahrscheinlich in dem Blute präformiert vorkommen, nachgewiesen worden.

Das Blutserum.

Blutserum. Wie oben gesagt, ist das Blutserum die klare Flüssigkeit, welche aus dem Blutkuchen bei der Zusammenziehung desselben ausgepresst wird. Von dem Plasma unterscheidet sich das Blutserum hauptsächlich durch die Abwesenheit von Fibrinogen und die Gegenwart von reichlichen Mengen Fibrinferment. Im übrigen enthalten Blutserum und Blutplasma, qualitativ genommen, dieselben Hauptbestandteile.

Eigenschaften des Serums. Das Blutserum ist eine klebrige Flüssigkeit, welche gegen Lackmus stärker alkalisch als das Blutplasma reagiert. Das spezifische Gewicht ist beim Menschen 1,027 bis 1,032, im Mittel 1,028. Die Farbe ist oft stärker oder schwächer gelblich, beim Menschen blassgelb mit einem Stiche ins Grünliche, beim Pferde oft bernsteingelb. Das Serum ist gewöhnlich klar; nach der Mahlzeit kann es jedoch, je nach dem Fettgehalte der Nahrung, opalisierend, trübe oder milchig weiss sein.

Ausser den oben besprochenen Stoffen sind im Blutplasma oder Blutserum folgende Bestandteile gefunden worden.

Fett. *Fett* kommt in einer Menge von 1—7 p. m. bei nüchternen Tieren vor. Nach Aufnahme von Nahrung hat man viel grössere Mengen gefunden. Es sind ferner Seifen, Lecithin und Cholesterin gefunden worden. Das Cholesterin kommt nach HÜRTHLE[2]) wenigstens zum Teil als Fettsäureester (Serolin nach BOUDET) vor.

Zucker. *Zucker* ist als physiologischer Bestandteil im Plasma und Serum vorhanden, und nach den Untersuchungen von ABELES, EWALD, KÜLZ, v. MERING, PAVY, SEEGEN und MIURA[3]) ist dieser Zucker Glukose. Im Blutserum wie in Transsudaten und Exsudaten hat ferner STRAUSS[4]) Fruktose nachweisen können. Dagegen ist die Frage nach dem Vorkommen von anderen Zuckern im Blutserum, wie Isomaltose (PAVY und SIAU) und Pentose (LÉPINE und BOULUD)[5]), noch eine offene. Ausser dem Zucker enthält das Blutserum, wie zuerst von

1) HOFMEISTERS Beitr. **3**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**, wo auch BOUDET zitiert ist. Über die Menge von solchen Estern im Vogelblutserum vergl. man BROWN, Amer. Journ. of Physiol. **2**.

3) Vergl. namentlich v. MERING, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1877, wo man Literaturangaben findet; SEEGEN, PFLÜGERS Arch. **40**; MIURA, Zeitschr. f. Biologie **32**.

4) Fortschritte d. Mediz. 1902.

5) PAVY u. SIAU, Journ. of Physiol. **26**; LÉPINE et BOULUD, Compt. rend. **133**, **135** und **136**.

J. OTTO sicher nachgewiesen wurde, auch eine andere reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz. Die Angabe von JACOBSEN, HENRIQUES und BING [1]), dass diese Substanz Jekorin oder Lecithinzucker sei, ist nicht hinreichend begründet, wogegen nach den Untersuchungen von P. MAYER, LÉPINE und BOULUD [2]) das Vorkommen von gepaarten Glukuronsäuren, welche jedoch vielleicht von den Formelementen stammen, sichergestellt ist. **Zuckerarten und gepaarte Glukuronsäuren.**

In dem gelassenen Blute nimmt, wie schon BERNARD [3]) zeigte, der Zuckergehalt mehr oder weniger rasch ab. LÉPINE, welcher gemeinschaftlich mit BARRAL diese Abnahme der Zuckermenge besonders studiert hat, nennt sie Glykolyse. LÉPINE und BARRAL und ebenso ARTHUS haben gezeigt, dass die Glykolyse auch bei vollständiger Abwesenheit von Mikroorganismen stattfindet. Sie scheint durch ein lösliches, glykolytisches Enzym bedingt zu sein, dessen Wirksamkeit durch Erhitzen auf + 54° C vernichtet wird. Dieses Enzym stammt nach den drei letztgenannten Forschern von den weissen Blutkörperchen her, und nach LÉPINE [4]) wird es von dem Pankreas an das Blut abgegeben. Die Glykolose ist übrigens nach NASSE, RÖHMANN und SPITZER [5]) eine Oxydation, die nach den zwei letztgenannten Forschern durch ein Oxydationsferment bewirkt wird. Sie ist sicher nicht an ein Überleben der Zellen gebunden, ob sie aber ein vitaler oder nur ein postmortaler Vorgang sei, steht noch dahin [6]). **Glykolyse im Blute.**

Das Blutplasma und das Serum, wie auch die Lymphe, enthalten auch *Enzyme* verschiedener Art. Nach RÖHMANN, BIAL, HAMBURGER u. a. [7]) kommt darin sowohl Diastase, welche Stärke und Glykogen in Maltose, bezw. Isomaltose überführt, wie auch eine Maltoglukase vor. HANRIOT hat im Serum eine Lipase nachgewiesen, welche Butyrin zerlegt und nach ihm Neutralfette und andere Ester zerlegen soll. Das Vorkommen einer Butyrinase wird auch allgemein zugegeben, wogegen die Fähigkeit dieser Lipase Olein und andere Neutralfette zu zerlegen nicht allgemein anerkannt ist (ARTHUS, DOYON und **Enzyme.**

1) OTTO, PFLÜGERS Arch. **35** (gute Übersicht der älteren Literatur über Zucker im Blute). JACOBSEN, Zentralbl. f. Physiol. **6**. S. 368; HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; BING, Skand. Arch. f. Physiol. **9**.

2) MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; LÉPINE et BOULUD l. c.

3) Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878. S. 120.

4) Bezüglich der zahlreichen Aufsätze von LÉPINE und LÉPINE et BARRAL vergl. man: Lyon médical. **62** u. **63**; Compt. rend. **110**, **112**, **113** u. **120**; LÉPINE: le ferment glycolytique et la pathogénie du diabète. Paris 1891 und: Revue analytique et critique des travaux etc. in Arch. de méd. expér. Paris 1892. Revue de médecine 1895. ARTHUS, Arch. de Physiol. (5) **3** u. **4**. NASSE u. FRAMM, PFLÜGERS Arch. **63**; PADERI, MALYS Jahresber. **26**; ferner CREMER, Physiologie des Glykogens in Ergebnisse d. Physiol. **1**. Abt. 1.

5) Vergl. Kap. 1.

6) Vergl. ARTHUS l. c.; COLENBRANDER, MALYS Jahresber. **22**; RYWOSCH, Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 495.

7) RÖHMANN; RÖHMANN u. R. HAMBURGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **25** u. **27**; PFLÜGERS Arch. **52** u. **60**; BIAL, Über das diast. Ferm. etc. Inaug.-Diss. Breslau 1892 (ältere Literatur). Vergl. ferner PFLÜGERS Arch. **52**, **54** u. **55**.

MOREL)[1]). Diese lipolytische Fähigkeit, wenn sie überhaupt in dem von HANRIOT behaupteten Umfange vorkommt, ist übrigens nicht zu verwechseln mit der von COHNSTEIN und MICHAELIS zuerst beobachteten, von WEIGERT[2]) weiter studierten Umwandlung des Fettes in wasserlösliche, nicht näher bekannte Substanzen. Diese Fähigkeit scheint nämlich an die körperlichen Elemente des Blutes gebunden zu sein.

Ausser den nun genannten Enzymen und dem Thrombin hat man im Blutserum mehrere andere Enzyme, darunter z. B. Lab und Trypsin, und ferner auch die entsprechenden Antienzyme gefunden. Es kann aber auf dieselben, ebensowenig wie auf die vielen, noch nicht chemisch charakterisierbaren Stoffe, die man Toxine und Antitoxine, Immunkörper, Alexine, Hämolysine, Cytotoxine usw. genannt hat, hier eingegangen werden. Ebensowenig entspricht es dem Plane dieses Buches, auf die Präzipitine, wenn sie auch ein biologisches Reagens auf verschiedene Eiweissstoffe liefern, einzugehen. Es mag hier nur daran erinnert werden, dass, wie die Arbeiten von BORDET, EHRLICH, WASSERMANN, SCHÜTZE, UHLENHAUT[3]) u. a. gezeigt haben, wiederholte Injektionen von einem fremden Eiweisskörper oder von Blut einer anderen Tierart das Blut des so behandelten Tieres derart verändert, dass es dem injizierten Eiweissstoffe, bezw. Blute gegenüber fällende Eigenschaften annimmt. Hierdurch erhält man ein biologisches Reagens auf verschiedene Eiweissstoffe und auf Blut verschiedener Tiere, welch' letzteres Verhalten durch die Arbeiten von UHLENHAUT eine grosse forensische Bedeutung gewonnen hat. Die verschiedenen Enzyme und Antienzyme, Toxine und Antitoxine, Präzipitine usw. werden im allgemeinen mit dem Globulin ausgefällt, verhalten sich aber insoferne verschieden, als einige von der Euglobulin-, andere von der Pseudoglobulinfraktion mit niedergerissen werden.

Enzyme, Antienzyme Toxine, Präzipitine u. a.

Unter den Stoffen, welche im Blute gefunden worden und welche ohne Zweifel zum kleineren oder grösseren Teile im Plasma sich vorfinden, sind ausserdem zu nennen: *Harnstoff*, *Harnsäure* (im Menschenblute von ABELES gefunden), *Phosphorfleischsäure* (PANELLA)[4]), *Kreatin*, *Karbaminsäure, Paramilchsäure* und *Hippursäure*. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Xanthinkörper, Leucin, Tyrosin und Gallenbestandteile gefunden.

Extraktivstoffe.

Die *Farbstoffe* des Blutserums sind nur wenig bekannt. Im Pferdeblutserum kommt oft Gallenfarbstoff, Bilirubin, neben anderen Farbstoffen vor. Der gelbe Farbstoff des Serums scheint der Gruppe der *Luteine*, welche oft

1) HANRIOT, Compt. rend. Soc. biol. **48** u. **54**. Compt. rend. **123** u. **132**. ARTHUS, Journ. de Physiol. et de Pathol. **4**. DOYON u. MOREL, Compt. rend. soc. biol. **54**. ACHARD u. CLERÇ (Lipase in Krankheiten) Compt. rend. **129** u. Arch d. Med. exper. **14** (zit. nach Biol. Zentralbl. I.).

2) COHNSTEIN u. MICHAELIS, PFLÜGERS Arch. **65** u. **69**; WEIGERT ebenda **82**.

3) Die einschlägige Literatur ist in bakteriologischen Zeitschriften und Arbeiten zu finden.

4) ABELES, Wien. med. Jahrb. 1887; PANELLA zit. nach VIRCHOWS Jahresber. f. 1902, S. 150.

auch Lipochrome oder Fettfarbstoffe genannt werden, zu gehören. Aus Rinderblutserum konnte KRUKENBERG[1]) mit Amylalkohol ein sogen. Lipochrom isolieren, dessen Lösung zwei Absorptionsstreifen zeigte, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und der andere zwischen *F* und *G* liegt. **Farbstoffe.**

Die *Mineralstoffe* sind im Serum und im Blutplasma qualitativ, aber nicht quantitativ, dieselben. Ein Teil des Calciums, des Magnesiums und der Phosphorsäure wird nämlich bei der Gerinnung mit dem Faserstoffe ausgeschieden. Mittelst Dialyse können im Serum Chlornatrium, welches die Hauptmasse oder 60—70 p. c. sämtlicher Mineralstoffe des Serums ausmacht, ferner Kalksalze, Natriumkarbonat nebst Spuren von Schwefelsäure, Phosphorsäure und Kalium direkt nachgewiesen werden[2]). Im Serum glaubt man auch Spuren von Kieselsäure, Fluor, Kupfer, Eisen, Mangan und Ammoniak gefunden zu haben. Wie in den tierischen Flüssigkeiten überhaupt, sind im Blutserum Chlor und Natrium vorherrschend gegenüber der Phosphorsäure und dem Kalium (dessen Vorkommen im Serum sogar angezweifelt worden ist). Die in der Asche gefundenen Säuren sind zur Sättigung sämtlicher darin gefundener Basen nicht hinreichend, ein Verhalten, welches zeigt, dass ein Teil der letzteren an organische Substanzen, hauptsächlich Eiweiss, gebunden ist. Dies stimmt auch damit überein, dass die Hauptmasse des titrierbaren Alkalis nicht als diffusible Alkaliverbindungen, Karbonate und Phosphate, sondern als nichtdiffusible Verbindungen, Eiweissalkaliverbindungen, im Serum enthalten ist. Im Pferdeblutserum waren nach HAMBURGER[3]) von dem Alkali 37 p. c. diffusibel und 63 p. c. nicht diffusibel. **Mineralstoffe.**

Zu den Mineralbestandteilen des Plasmas oder Blutserums werden auch gerechnet das Jod, welches ein regelmässiger Bestandteil des Serums zu sein scheint (GLEY und BOURCET), und das Arsen, welches nicht im Blute im allgemeinen, sondern nur im Menschenblute gefunden worden ist (GAUTIER, BOURCET)[4]). Das Jod soll im Menschenblute in grösserer Menge als in anderem Blut vorkommen und es kommt übrigens im Blutserum nicht als Salz sondern in organischer Bindung vor (BOURCET). **Jod und Arsen im Blutserum.**

Die *Gase* des Blutserums, welche hauptsächlich aus Kohlensäure mit nur wenig Stickstoff und Sauerstoff bestehen, sollen bei Besprechung der Blutgase abgehandelt werden.

Wegen der Schwierigkeit, Plasma zu gewinnen, sind nur wenige Analysen von solchem ausgeführt worden. Als Beispiele werden hier die für Pferdeblutplasma gefundenen Werte angegeben. Die Analyse Nr. 1 ist von HOPPE-SEYLER ausgeführt worden[5]). Nr. 2 enthält die Mittelzahlen von drei vom Verf. herrührenden Analysen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Plasma.

---

1) Sitzungsber. d. Jen. Gesellsch. f. Med. 1885.
2) Vergl. GÜRBER, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg **23**.
3) Eine Methode zur Trennung etc. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898.
4) GLEY et BOURCET, Compt. rend. **130**; BOURCET, ebenda **131**; GAUTIER, ebenda **131**.
5) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 346.

Zusammensetzung des Plasmas.

	Nr. 1	Nr. 2
Wasser	908,4	917,6
Feste Stoffe . . .	91,6	82,4
Gesamteiweiss . .	77,6	69,5
Fibrin	10,1	6,5
Globulin	—	38,4
Serumalbumin . .	—	24,6
Fett	1,2	} 12,9
Extraktivstoffe . .	4,0	
Lösliche Salze . .	6,4	
Unlösliche Salze .	1,7	

Ausführliche Analysen des Blutserums von mehreren Haussäugetieren hat ABDERHALDEN ausgeführt. Aus diesen Analysen, wie aus den vom Verf. am Serum von Menschen, Pferd und Rind ausgeführten geht hervor, dass der Gehalt an festen Stoffen gewöhnlich um 70—97 p. m. schwankt. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Eiweiss, etwa 55—84 p. m. Beim Huhn fand Verf. viel niedrigere Werte, nämlich 54 p. m. feste Stoffe mit nur 39,5 p. m. Eiweiss und beim Frosch fand HALLIBURTON nur 25,4 p. m. Eiweiss. Die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin ist, wie die Analysen vom Verf., HALLIBURTON und RUBBRECHT[1]) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren eine sehr verschiedene, kann aber auch bedeutend bei derselben Tierart schwanken. Beim Menschen fand Verf. mehr Serumalbumin als Globulin und die Relation Serumglobulin: Serumalbumin war gleich 1 : 1,5. Bezüglich der Menge der übrigen organischen Serumbestandteile wird auf die ausführlichen Analysen ABDERHALDENs hingewiesen.

Quantitative Zusammensetzung des Blutserums.

Die Menge der Mineralstoffe im Serum ist von mehreren Forschern bestimmt worden. Aus den Analysen ergibt sich, dass zwischen Menschen- und Tierblutserum eine recht grosse Übereinstimmung besteht. Um dies zu beleuchten werden die von C. SCHMIDT[2]) an (1) Menschenblutserum und die von BUNGE und ABDERHALDEN (2) für Serum von Rind, Stier, Schaf, Ziege, Schwein, Kaninchen, Hund und Katze gefundenen Zahlen hier mitgeteilt. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Gewichtsteile Serum.

Gehalt des Serums an Mineralstoffen.

	1	2
K_2O	0,387—0,401	0,226—0,270
Na_2O	4,290—4,290	4,251—4,442
Cl	3,565—3,659	3,627—4,170
CaO	0,155—0,155	0,110—0,131
MgO	0,101	0,040—0,046
P_2O_5 (anorg.) .		0,052—0,085

Selbst wenn man davon absieht, dass gewisse Stoffe, wie Kohlensäure, bei dem Einäschern entweichen und wiederum andere, wie Schwefel- und Phosphorsäure, aus schwefel- und phosphorhaltigen organischen Substanzen neugebildet werden, können quantitative Analysen obiger Art, deren Wert allerdings nicht

1) ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; HAMMARSTEN, PFLÜGERs Arch. 17; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 7; RUBBRECHT, Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liége 5. 1896.

2) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. 1881. S. 439.

zu unterschätzen ist, den heutigen Anforderungen der Chemie nicht entsprechen. Sie sind nämlich nicht geeignet, die wahre Zusammensetzung zu zeigen und namentlich nicht über die physiologisch wichtige Frage nach der Anzahl der im Serum (bezw. in anderen Flüssigkeiten) vorhandenen verschiedenartigen Ionen Aufklärung zu geben. Aufschlüsse hierüber erhält man erst durch die physikalisch-chemischen Untersuchungen, die bisher hauptsächlich auf die Bestimmung der molekularen Konzentration, des Gehaltes an Elektrolyten und Nichtelektrolyten und des Dissoziationsgrades der ersteren gerichtet worden sind. **Mängel der Analysen.**

Die molekulare oder, wie HAMBURGER sie nennt, die osmotische Konzentration, welche die Gesamtanzahl der Moleküle und Ionen im Liter angibt, ist messbar durch den osmotischen Druck, und sie kann, wenn man statt mit dem letzteren mit der Gefrierpunkterniedrigung (Δ) rechnet, durch $\frac{\Delta}{1,85}$ ausgedrückt werden, indem nämlich jedes Molekül oder Ion, das in einem Liter Wasser gelöst ist, eine Gefrierpunktserniedrigung von 1,85° bedingt.

Die mittlere Gefrierpunktserniedrigung des Menschenblutserums, $\Delta = -0{,}526^0$, ist wie es scheint ein wenig niedriger als die der Sera von den bisher untersuchten Säugetieren — 0,560° (Pferd) bis 0,619° (Schaf). Die molekularen Konzentrationen des Blutserums bei verschiedenen Säugetieren weichen auch nach BUGARSZKY und TANGL[1]) nur wenig voneinander ab und das Mittel ist etwa 0,320 Mol pro 1 Liter. Die mittlere Gefrierpunktserniedrigung entspricht auch nahe derjenigen einer Kochsalzlösung von 9 p. m. ($\Delta = -0{,}551^0$ à $0{,}561^0$), und gegenwärtig wird auch eine solche Lösung als die für Menschen und Säugetiere physiologische Kochsalzlösung bezeichnet. **Molekulare Konzentration bei Säugetieren**

Anders liegen die Verhältnisse bei Seetieren, die in einem salzreicheren Medium leben. Nach BOTTAZZI[1]) hat das Blut (bezw. die Flüssigkeit der Körperhöhle) der wirbellosen Seetiere einen osmotischen Druck, welcher einer Gefrierpunktserniedrigung von als Mittel $\Delta = -2{,}29^0$, d. h. gerade derjenigen des Seewassers, in welchem sie leben, entspricht. Bei den Knorpelfischen findet man noch fast ähnliche Verhältnisse, während bei den Teleostiern der osmotische Druck des Blutes viel niedriger als der des Seewassers, aber ungefähr um die Hälfte grösser als derjenige des Blutes von Landwirbeltieren ist. Erst bei den Teleostiern tritt also in der Entwickelungsreihe des Tierreiches die Unabhängigkeit des osmotischen Druckes des inneren Milieus von dem der Umgebung deutlich zutage. **Molekulare Konzentration bei Seetieren.**

Über die Änderungen des osmotischen Druckes, bezw. der molekularen Konzentration des Blutserums unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen wie in Krankheiten liegt allerdings schon ein ziemlich reichliches Untersuchungsmaterial vor, es dürfte jedoch noch zu früh sein, hieraus bestimmte Schlüsse zu ziehen.

Im Blutserum kommen, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, sowohl Elektrolyte wie Nicht-Elektrolyte vor. Die letztgenannten sind in erster Linie die

1) Hinsichtlich der in diesem Abschnitte über Blutserum zitierten Literatur wird auf das Buch von HAMBURGER „Osmotischer Druck und Ionenlehre", das ich im übrigen hauptsächlich dieser Darstellung zu grunde gelegt habe, hingewiesen. Vergl. ferner HÖBER, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.

Elektrolyte und Nicht-Elektrolyte.

Eiweissstoffe und ferner Zucker, Fett, Lecithin, Harnstoff und überhaupt die sogenannten Extraktivstoffe. Die Elektrolyte sind die verschiedenen Ionen und die ungespaltenen Moleküle der Serumsalze. Von den Serumbestandteilen sind es nun bekanntlich die Elektrolyte allein, welche den elektrischen Strom leiten, während die Nicht-Elektrolyte das Leitungsvermögen herabsetzen. Durch Bestimmungen der Leitfähigkeit des Blutserums hat man auch den Dissoziationsgrad desselben berechnen können.

Bestimmung des Dissoziationsgrades.

Als Dissoziationskoeffizient bezeichnet man (nach ARRHENIUS) das Verhältnis zwischen der in einer Lösung vorhandenen Anzahl Ionen und der Ionenzahl, welche bei vollständiger Dissoziation der in ihr enthaltenen Elektrolyte vorhanden sein würde. Da die Leitfähigkeit einer Lösung von Elektrolyten unter der Voraussetzung, dass die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen bei verschiedener Verdünnung dieselbe ist, durch die Ionenzahl bestimmt wird, kann man den obigen Koeffizienten α nach der Formel $\alpha = \frac{\Lambda_v}{\Lambda_\infty}$ berechnen. In dieser Formel bedeutet Λ_v die Leitungsfähigkeit bei der ursprünglichen Verdünnung (d. h. also die des unverdünnten Serums) und Λ_∞ die Leitfähigkeit bei vollständiger Spaltung aller Moleküle in Ionen, also bei hinreichend starker Verdünnung (des Serums) mit Wasser.

Dissoziationskoeffizient.

Nach dem nun angedeuteten Prinzipe ist von mehreren Forschern, BUGARSZKY und TANGL, OKER-BLOM, VIOLA, der Dissoziationsgrad des Serums bestimmt worden. Für das Blutserum gesunder Menschen fand ihn VIOLA gleich 0,68—0,73. Die experimentell für das Serum ermittelten Werte müssen jedoch nach HAMBURGER aus gewissen Gründen regelmässig etwas zu niedrig ausfallen und nach ihm kann man annehmen, dass der Dissoziationskoeffizient zwischen 0,65 und 0,82 liegt.

Physikalisch chemische Analyse.

Die Nicht-Elektrolyte setzen, wie oben bemerkt wurde, die Leitungsfähigkeit herab und nach BUGARSZKY und TANGL soll je 1 g Eiweiss in 100 ccm Blutserum die elektrische Leitfähigkeit des letzteren um etwa 2,5 p. c. vermindern. Unter Beobachtung dieser Korrektur kann man aus der direkt gefundenen Leitfähigkeit die von den Elektrolyten herrührende, korrigierte Leitfähigkeit bestimmen. Diese letzterere hängt nun teils von den Chloriden und teils von den Achloriden (welche hier fast mit der Menge des Na_2CO_3 identisch sind) ab. Wird nun der Gehalt des Serums an NaCl durch Analyse ermittelt, so kann man, da die elektrische Leitfähigkeit einer gleich konzentrierten NaCl-Lösung aus den Messungen KOHLRAUSCHs bekannt ist, durch Subtraktion dieser Leitfähigkeit von der korrigierten totalen, die Leitfähigkeit der Achloride berechnen. Aus diesen Werten berechnet man dann die molekulare Konzentration der Chloride und der Achloride. Die Summe dieser zwei Grössen wird von der molekularen Konzentration des Serums abgezogen, und als Rest erhält man die molekulare Konzentration der Nicht-Elektrolyte.

Physikalisch chemische Analysen.

BUGARSZKY und TANGL haben nach dem nun in aller Kürze angedeuteten Prinzipe physikalisch-chemische Analysen des Blutserums einiger Säugetiere ausgeführt. Sie fanden, dass die molekulare Konzentration als Mittel etwa 0,320 Mol pro 1 Liter beträgt, dass etwa ³/₄ sämtlicher gelösten Moleküle des Blutserums Elektrolyte sind, trotzdem das Serum etwa 70—80 p. m. Eiweiss und 10 p. m. anorganische Stoffe enthält, und ferner, dass von den Elektrolyten etwa ³/₄ auf das NaCl kommen. Weniger vollständige und zum Teil auch nach einem anderen Prinzipe ausgeführte „osmotisch-chemische" Analysen vom Blutserum gesunder und kranker Menschen sind von VIOLA und BOUSQUET mitgeteilt worden.

Bei den bisherigen Alkalescenzbestimmungen in Blut und Blutserum hat man durch Titration mit einer Säure die Menge des titrierbaren Alkalis bestimmt. Solche Bestimmungen können auch fortwährend nicht entbehrt werden,

sie liefern aber, abgesehen davon, dass die Resultate von der Wahl der Indikatoren abhängig sind, keine Aufschlüsse über die wahre Alkalescenz, indem man nämlich als solche die Konzentration der Hydroxylionen zu verstehen hat. Das Na_2CO_3 ist in wässeriger Lösung immer, je nach der Verdünnung mehr oder weniger stark, in Na_2^+ und $CO_3^=$ dissoziiert. Die $CO_3^=$-Ionen verbinden sich zum Teil mit den H^+-Ionen des ebenfalls dissoziierten Wassers zu HCO_3^- und die entsprechenden OH^--Ionen bedingen die alkalische Reaktion. Werden nun durch Zusatz von ein wenig Säure einige der freien HO^--Ionen weggenommen, so wird das Gleichgewicht gestört, eine neue Quantität Na_2CO_3 wird dissoziiert und dieser Vorgang wiederholt sich nach jedem neuen Säurezusatz, bis alles Karbonat sich dissoziiert hat. Die bei der ursprünglichen Konzentration bestehende Dissoziation des Karbonates, durch welche die Anzahl der OH^--Ionen bedingt wird, lässt sich also durch Titration nicht bestimmen. Aus dem Grunde hat HÖBER eine, auf NERNSTS Theorie der Flüssigkeitsketten gegründete physikalisch-chemische Methode zur Alkalescenzbestimmung ausgearbeitet. Dieselbe Methode ist später mit einigen Abweichungen von FARKAS und von FRÄNCKEL angewendet worden. Die Untersuchungen der zwei letztgenannten Forscher ergaben, dass die Konzentration der Hydroxylionen in Blutserum und Blut fast dieselbe wie in destilliertem Wasser ist, und dass also diese Flüssigkeiten fast neutral sind, ein Verhalten, welches durch die Gegenwart der Kohlensäure bedingt ist. Zu ähnlichen Resultaten war übrigens schon FRIEDENTHAL[1]) durch Prüfung des Serums mit Phenolphthalein gekommen.

Alkalescenzbestimmungen in Blut und Blutserum.

I. Die Formelemente des Blutes.

Die roten Blutkörperchen.

Beim Menschen und Säugetieren (mit Ausnahme des Lamas, Kamels und deren Verwandten) sind die Blutkörperchen runde, bikonkave Scheiben ohne Membran und Kern. Bei den obengenannten Säugetieren (dem Kamele etc.) wie auch bei Vögeln, Amphibien und Fischen (mit Ausnahme von den Cyclostomen) sind sie dagegen im allgemeinen kernführend, mehr oder weniger elliptisch. Die Grösse ist bei verschiedenen Tieren wechselnd. Beim Menschen haben sie einen Durchmesser von im Mittel 7 à 8 μ (μ = 0,001 mm) und eine grösste Dicke von 1,9 μ. Sie sind schwerer als das Blutplasma oder Serum und sinken deshalb in diesen Flüssigkeiten unter. In dem entleerten Blute lagern sie sich bisweilen mit den Oberflächen aneinander und können dabei geldrollenähnliche Bildungen darstellen. Die Ursache hierzu ist unbekannt; da eine solche Geldrollenbildung aber auch in dem defibrinierten Blute zu stande kommt, hat sie anscheinend nichts mit der Fibrinbildung zu tun.

Rote Blutkörperchen.

1) HÖBER, PFLÜGERS Arch. 81; FARKAS, vergl. Bioch. Zentralbl. 1. S. 626; FRÄNCKEL, PFLÜGERS Arch. 96; FRIEDENTHAL, Zeitschr. f. allg. Physiol., 1.

Die Anzahl der roten Blutkörperchen ist im Blute verschiedener Tierarten wesentlich verschieden. Beim Menschen kommen gewöhnlich, in je 1 ccm, beim Manne 5 Millionen und beim Weibe 4 à 4,5 Millionen vor.

Bau der Blutkörperchen.

Die Blutkörperchen bestehen im wesentlichen aus zwei Hauptbestandteilen, nämlich dem Stroma, welches das eigentliche Protoplasma darstellt, und dem intraglobularen Inhalte, dessen Hauptbestandteil das Hämoglobin ist. Über die nähere Anordnung lässt sich aber gegenwärtig nichts Sicheres sagen, und die Ansichten divergieren mehr oder weniger.

Bau der Blutkörperchen.

Nach HAMBURGER soll das Stroma ein Protoplasmanetz bilden, in dessen Maschen eine flüssige oder halbflüssige rote, zum allergrössten Teil aus Hämoglobin bestehende Masse sich vorfindet. Diese Masse soll die wasseranziehende Kraft des Blutkörperchens repräsentieren, und ausserdem hat man sich auch vorzustellen, dass die äussere protoplasmatische Begrenzung semipermeabel, d. h. also für Wasser permeabel, für gewisse Kristalloide aber nicht permeabel ist. Diese Ansicht ist indessen schwer zu vereinbaren mit den Untersuchungen von ROLLETT, STEWART und OKER-BLOM über die Hämolyse und die Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit in dem lackfarbig gemachten Blute. Nach ROLLETT bestehen die Erythrocyten aus einem hyalinen Stroma und einem das Hämoglobin enthaltenden „Endosoma" (BRÜCKES Zooid). Das Hämoglobin soll in dem letzteren und die Elektrolyten in dem Stroma fixiert sein.

Isotonie des Blutes.

Die roten Blutkörperchen behalten unverändert ihr Volumen in einer Salzlösung, welche denselben osmotischen Druck wie das Serum desselben Blutes hat, wenn sie auch in einer solchen Lösung ihre Form verändern, der Kugelform mehr zustreben und auch eine chemische Veränderung erfahren können (HAMBURGER, HEDIN u. a.). Eine solche Salzlösung ist mit dem Blutserum isotonisch[2]) und ihre Konzentration ist (für eine Kochsalzlösung), für Menschen- und Säugetierblut, rund 9 p. m. NaCl. An Lösungen grösserer Konzentration, hyperisotonische Lösungen, geben die Blutkörperchen Wasser ab, bis das osmotische Gleichgewicht hergestellt wird, sie schrumpfen und ihr Volumen wird also kleiner. In Lösungen von geringerer Konzentration, sogen. hypisotonischen Lösungen, quellen sie umgekehrt unter Aufnahme von Wasser und diese Quellung kann, wie beim Verdünnen des Blutes mit Wasser, soweit gehen, dass das Hämoglobin von dem Stroma sich trennt und in die wässerige Lösung übergeht. Diesen Vorgang nennt man *Hämolyse.*

Hämolysine verschiedenen Ursprunges.

Eine Hämolyse kann auch durch abwechselndes Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutes wie auch durch Einwirkung verschiedener chemischer Substanzen, die als Protoplasmagifte wirken, zu stande kommen. Solche Stoffe sind Äther, Chloroform, Alkalien, Gallensäuren, Solanin, Saponin und die sehr stark hämolytisch wirkenden Saponinsubstanzen überhaupt. Von besonderem Interesse sind ferner die nach Art der Toxine wirkenden Hämolysine. Solche Hämolysine können Stoffwechselprodukte von Bakterien sein, können aber auch von höheren Pflanzen und von Tieren, Schlangen, Kröten, Bienen, Spinnen u. a. gebildet

1) Vergl. HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre, 1902; ROLLETT, PFLÜGERS Arch. 82; OKER-BLOM, ebenda 79; STEWART, Journ. of Physiol. 24.

2) Die Arbeiten über Isotonie von HAMBURGER, HEDIN, EYKMAN, KÖPPE u. a. und die Literatur über diesen Gegenstand findet man bei HAMBURGER: Osmotischer Druck und Ionenlehre.

werden. Endlich gehören hierher die sowohl normal in Blutsera vorkommenden wie die immunisatorisch erzeugten globuliciden Stoffe oder Hämolysine.

Wenn das Hämoglobin durch hinreichend starke Verdünnung mit Wasser von dem s. g. Stroma getrennt worden ist, befindet sich das letztere in stark gequollenem Zustande in der Lösung. Bei Durchleitung von Kohlensäure, bei vorsichtigem Zusatze von Säure, sauren Salzen, Jodtinktur oder einigen anderen Stoffen verdichtet sich dieser eiweissreiche Rest wieder und kann in mehreren Fällen die Form des Blutkörperchens wieder erhalten. Dieser Rest, die s. g. Schatten oder Stromata der Blutkörperchen, hat man behufs chemischer Untersuchung zu isolieren versucht. Stromata der Blutkörperchen.

Zur Isolierung der Stromata der Blutkörperchen wäscht man zuerst die letzteren in der Weise, dass man das Blut mit 10—20 Vol. Kochsalzlösung von 1—2 p. c. verdünnt und dann das Gemenge zentrifugiert oder bei niedriger Temperatur stehen lässt. Dieses Verfahren wird einige Male wiederholt, bis die Blutkörperchen vom Serum befreit worden sind. Die so gereinigten Blutkörperchen werden nach WOOLDRIDGE mit dem 5—6 fachen Volumen Wasser vermischt und dann ein wenig Äther zugesetzt, bis anscheinend vollständige Lösung eingetreten ist. Die Leukocyten setzen sich allmählich zum Boden, was durch Zentrifugieren beschleunigt werden kann, und die von ihnen getrennte Flüssigkeit wird dann sehr vorsichtig mit einer einprozentigen Lösung von $KHSO_4$ versetzt, bis sie etwa so dickflüssig wie das ursprüngliche Blut wird. Die ausgeschiedenen Stromata werden auf Filtrum gesammelt und rasch ausgewaschen. Darstellung der Stromata

Als Bestandteile des Stromas fand WOOLDRIDGE *Lecithin*, *Cholesterin*, *Nukleoalbumin* und ein *Globulin*, welches von HALLIBURTON als *Zellglobulin* bezeichnet wurde und nach ihm ein Nukleoproteid ist. Sonst konnten aber von HALLIBURTON und FRIEND keine Nukleinsubstanzen, ebensowenig wie Serumalbumin und Albumosen, nachgewiesen werden. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen der Vögel enthalten nach PLOSZ und HOPPE-SEYLER [1]) *Nuklein* und einen in Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer schleimigen Masse aufquellenden Eiweisskörper, welcher der in den lymphoiden Zellen vorkommenden hyalinen Substanz (hyaline Substanz von ROVIDA vergl. S. 119) nahe verwandt zu sein scheint. Die kernfreien roten Blutkörperchen sind im allgemeinen sehr arm an Eiweiss und reich an Hämoglobin; die kernhaltigen sind reicher an Eiweiss und ärmer an Hämoglobin als die kernfreien. Stromabestandteile.

Gallertartige, dem Aussehen nach fibrinähnliche Eiweissstoffe können unter Umständen aus den roten Blutkörperchen erhalten werden. Derartige fibrinähnliche Massen hat man beobachtet nach Gefrierenlassen und Wiederauftauen des Blutkörperchensedimentes, nach starken Entladungen einer Leydenerflasche durch das Blut, beim Auflösen der Blutkörperchen einer Tierart in dem Serum einer anderen (LANDOIS „Stromafibrin"), d. h. also bei der sog. *Hämagglutination*, bei welcher eine Verklumpfung der roten Blutkörperchen zu Haufen Hämagglutination.

1) WOOLDRIDGE, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1881, S. 387; HALLIBURTON u. FRIEND, Journ. of Physiol. **10**; HALLIBURTON, ebenda **18**; PLÓSZ, HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 510.

geschieht. Diese Agglutination kann durch Stoffe ähnlicher Art wie die Hämolysine und also durch sowohl normale wie auf immunisatorischem Wege erzeugte Serumbestandteile zu stande gebracht werden. Dass es hier um eine auf Kosten des Stromas stattfindende Fibrinbildung sich handeln würde, ist nicht bewiesen. Nur für die roten Blutkörperchen des Froschblutes scheint ein Gehalt an Fibrinogen nachgewiesen zu sein (ALEX. SCHMIDT und SEMMER)[1]).

In naher Beziehung zu dem anatomischen und chemischen Bau der Erythrocyten steht die für den Stoffwechsel im Blute wichtige Frage von der Permeabilität derselben, d. h. von ihrer Aufnahmefähigkeit für verschiedenartige Stoffe. Über diesen Gegenstand liegen Untersuchungen von GRÜNS, EYKMAN, OVERTON, KÖPPE und namentlich von HAMBURGER und Mitarbeiter und von HEDIN vor[2]). Als Ergebnis dieser Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass die Blutkörperchen für die gewöhnlichen Zuckerarten, für Arabit und Mannit und, wie es scheint, auch für die Kationen Ca^{++}, Sr^{++}, Ba^{++}, Mg^{++}, vollständig impermeabel sind. Dagegen sind sie permeabel für NH_4^+-Ionen wie für freie Säuren und Alkalien. Sie sind ferner permeabel für Alkohole (um so leichter je geringer die Anzahl der Hydroxylgruppen im Molekül ist), Aldehyde (ausgenommen Paraldehyd), Ketone, Äther, Ester, Harnstoff, gallensaure Salze u. a. Wenig permeabel sind sie für Aminosäuren. Den neutralen Kalium- und Natriumsalzen gegenüber verhalten sie sich nach KÖPPE und HAMBURGER so, dass die Blutkörperchen für die Kationen, K^+ und Na^+, impermeabel, für die Anionen dagegen permeabel sind, wenn nur ein Austausch von einem Anion, z. B. $CO_3^=$, in den Blutkörperchen mit einem Anion in der Aussenflüssigkeit, z. B. Cl^-, Br^-, NO_3^-, usw., möglich ist. Ein solcher Austausch von Ionen lässt sich nach HAMBURGER besonders deutlich an den in Kochsalzlösung aufgeschwemmten, mit CO_2 behandelten Erythrocyten beobachten, indem nämlich hierbei die Aussenflüssigkeit infolge der Entstehung von Na_2CO_3 (durch Einwanderung von Cl^--Ionen und Auswanderung von $CO_3^=$-Ionen alkalisch sind. Für je 1 zweiwertiges $CO_3^=$-Ion müssen hierbei zwei einwertige Cl^--Ionen einwandern; da aber jedes Ion, mag es ein- oder zweiwertig sein, denselben osmotischen Druck bewirkt, muss der osmotische Druck des Blutkörperchens infolge hiervon ansteigen und dementsprechend eine Quellung durch Wasseraufnahme stattfinden können. Inwieweit aber diese Beobachtungen auf die Blutkörperchen in ihrem Serum, also auf das Blut übertragbar sind, muss weiter geprüft werden (vergl. PETRY, HOFMEISTERS Beiträge 3 S. 247).

Permeabilität der Blutkörperchen.

Austausch von Ionen.

Die Mineralstoffe der roten Blutkörperchen sollen im Zusammenhange mit der quantitativen Zusammensetzung der letzteren abgehandelt werden.

Der in grösster Menge vorkommende Bestandteil der Blutkörperchen ist der rote Farbstoff Hämoglobin.

---

1) LANDOIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1874, S. 421; SCHMIDT, PFLÜGERS Arch. **11**, S. 550—559.

2) Bezüglich der Literatur vergl. man HAMBURGER, Osmotischer Druck und Ionenlehre.

Blutfarbstoffe.

In den roten Blutkörperchen kommt nach HOPPE-SEYLERS Ansicht der Farbstoff nicht frei, sondern an eine andere Substanz gebunden vor. Der kristallisierende Farbstoff, das Hämoglobin, bezw. Oxyhämoglobin, welcher aus dem Blute isoliert werden kann, ist nach ihm als ein Spaltungsprodukt dieser Verbindung aufzufassen, und er verhält sich in mehreren Hinsichten anders als die fragliche Verbindung selbst. So ist z. B. letztere in Wasser unlöslich und nicht kristallisierbar. Sie wirkt stark zersetzend auf Hydroperoxyd, ohne dabei selbst oxydiert zu werden; sie zeigt einigen chemischen Reagenzien (wie Kaliumferricyanid) gegenüber eine grössere Resistenz als der freie Farbstoff und endlich soll sie wesentlich leichter als dieser an das Vakuum ihren locker gebundenen Sauerstoff abgeben. Zum Unterschiede von den Spaltungsprodukten, dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin, nannte HOPPE-SEYLER die Blutfarbstoffverbindung der venösen Blutkörperchen *Phlebin* und die der arteriellen *Arterin*[1]). Da indessen die obengenannte Verbindung des Blutfarbstoffes mit einem anderen Stoffe, wie z. B. dem Lecithin, wenn sie überhaupt existiert, nicht näher studiert worden ist, beziehen sich die folgenden Angaben nur auf den freien Farbstoff, das Hämoglobin.

Farbstoffe der Blutkörperchen.

Die Farbe des Blutes rührt teils von *Hämoglobin* und teils von der molekularen Verbindung desselben mit Sauerstoff, dem *Oxyhämoglobin*, her. In dem Erstickungsblute findet sich fast ausschliesslich Hämoglobin, im arteriellen Blute unverhältnismässig überwiegend Oxyhämoglobin und in dem venösen Blute ein Gemenge der genannten Farbstoffe. Blutfarbstoff findet sich ausserdem in quergestreiften wie auch in einigen glatten Muskeln und endlich auch in Lösung bei verschiedenen Evertebraten. Die Menge des Hämoglobins im Menschenblute kann zwar unter verschiedenen Verhältnissen etwas schwanken, beträgt aber im Mittel etwa 14 p. c. oder, auf 1 kg Körpergewicht berechnet, 8,5 g.

Vorkommen des Hämoglobins

Das Hämoglobin gehört zu der Gruppe der Proteide und als nächste Spaltungsprodukte liefert es, nebst sehr kleinen Mengen von flüchtigen fetten Säuren und anderen Stoffen, hauptsächlich Eiweiss, *Globin*, und einen eisenhaltigen Farbstoff, *Hämochromogen* (gegen 4 p. c.), welches bei Gegenwart von Sauerstoff leicht zu *Hämatin* oxydiert wird.

Spaltungsprodukte des Hämoglobins.

Wie schon HOPPE-SEYLER hervorgehoben hatte und später SCHUNCK und MARCHLEWSKI näher gezeigt haben, besteht eine nahe Verwandtschaft zwischen dem Chlorophyll und dem Blutfarbstoffe, indem ein Derivat des ersteren, das Phylloporphyrin, in allen wesentlichen Hinsichten einem Derivate des Blutfarbstoffes, dem Hämatoporphyrin, äusserst nahe steht. Durch fortgesetzte Unter-

Hämoglobin und Chlorophyll.

---

1) HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 479; vergl. auch H. U. KOBERT, Das Wirbeltierblut in mikro-kristallogr. Hinsicht, Stuttgart 1901.

suchungen von NENCKI zusammen mit MARCHLEWSKI und ZALESKI[1]), denen es gelang, durch Reduktion sowohl aus dem Blatt- wie aus dem Blutfarbstoffderivate Hämopyrrol darzustellen, ist die biologisch äusserst wichtige Tatsache sichergestellt worden, dass Chlorophyll und Blutfarbstoff nahe verwandte Stoffe sind, die aus derselben Muttersubstanz aufgebaut werden.

Das aus verschiedenen Blutarten dargestellte Hämoglobin hat nicht ganz dieselbe Zusammensetzung, was auf das Vorkommen von verschiedenen Hämoglobinen hinzudeuten scheint. Leider stimmen jedoch nicht immer die von verschiedenen Forschern ausgeführten Analysen von Hämoglobin derselben Blutart gut untereinander, was vielleicht von der etwas abweichenden Darstellungsmethode herrühren kann. Als Beispiele von der Zusammensetzung verschiedener Hämoglobine werden folgende Analysen hier angeführt.

Zusammensetzung des Hämoglobins.

Hämoglobin von	C	H	N	S	Fe	O	P_2O_5	
Hund	53,85	7,32	16,17	0,39	0,43	21,84	—	(HOPPE-SEYLER)
do.	54,57	7,22	16,38	0,568	0,336	20,93	—	(JACQUET)
Pferd	54,87	6,97	17,31	0,650	0,470	19,73	—	(KOSSEL)
do.	51,15	6,76	17,94	0,390	0,335	23,43	—	(ZINOFFSKY)
Rind	54,66	7,25	17,70	0,447	0.400	19,543	—	(HÜFNER)
Schwein	54,17	7,38	16,23	0,660	0,430	21,360	—	(OTTO)
do.	54,71	7,38	17,43	0,479	0,399	19,602	—	(HÜFNER)
Meerschweinchen .	54,12	7,36	16,78	0,580	0,480	20,680	—	(HOPPE-SEYLER)
Eichhörnchen . .	54,09	7,39	16,09	0,400	0,590	21,440	—	(do.)
Gans	54,26	7,10	16,21	0,540	0,430	20,690	0,77	(do.)
Huhn	52,47	7,19	16,45	0,857	0,335	22,500	0,197	(JACQUET).

Ob der Gehalt des Vogelbluthämoglobins an Phosphor von einer Verunreinigung herrührt oder nicht, ist schwer zu entscheiden. Nach INOKO ist das Gänsebluthämoglobin eine Verbindung zwischen Nukleinsäure und Hämoglobin. In dem Hämoglobin vom Pferde (ZINOFFSKY), Schweine und Rind (HÜFNER) kommen auf je 1 Atom Eisen 2, in dem Hundehämoglobin dagegen (JACQUET) 3 Atome Schwefel. Aus den elementaranalytischen Daten wie auch aus der Menge des locker gebundenen Sauerstoffes hat HÜFNER[2]) für das Hundebluthämoglobin das Molekulargewicht 14 129 und die Formel $C_{636}H_{1025}N_{164}FeS_3O_{181}$ berechnet. Das Rinderhämoglobin hat nach den neueren Bestimmungen von HÜFNER und JACQUET[3]) einen Gehalt von als Mittel 0,336 p. c. Eisen, woraus das Molekulargewicht 16669 berechnet wurde. Das Hämoglobin der verschiedenen Blutarten hat nicht nur, wie oben gezeigt, eine verschiedene Zusammensetzung, sondern auch eine verschiedene Löslichkeit und Kristallform und einen verschiedenen Kristallwassergehalt, was gewöhnlich durch die Annahme, dass es

Formel und Molekulargewicht.

1) SCHUNCK u. MARCHLEWSKI, Annal. d. Chem. u. Pharm. **278**, **284**, **288**, **290**; NENCKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**; MARCHLEWSKI u. NENCKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**; NENCKI u. ZALESKI, ebenda; MARCHLEWSKI, Chem. Zentralbl. 1902, I. S. 1016; ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

2) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters. S. 370; JACQUET, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; KOSSEL, ebenda **2**, S. 150; ZINOFFSKY, ebenda **10**; HÜFNER, Beitr. z. Physiol., Festschr. f. C. LUDWIG 1887, S. 74—81, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **22**; OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; INOKO, ebenda **18**.

3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

mehrere verschiedene Hämoglobine gebe, erklärt wird. Diese Annahme hat in neuerer Zeit in BOHR einen eifrigen Vertreter gefunden. Durch fraktionierte Kristallisation von Hunde- und Pferdeblutoxyhämoglobin ist es nämlich BOHR gelungen, Hämoglobinpräparate von ungleicher sauerstoffbindender Fähigkeit und ein wenig verschiedenem Eisengehalte darzustellen. Aus dem Pferdeblute hatte schon früher HOPPE-SEYLER zwei verschiedene Formen von Hämoglobinkristallen erhalten, und aus sämtlichen diesen Beobachtungen zieht BOHR den Schluss, dass das Hämoglobin derselben Tierart ein Gemenge verschiedener Hämoglobine sei. Diesen Angaben gegenüber hat indessen HÜFNER[1]) gezeigt, dass wenigstens im Rinderblute nur ein Hämoglobin vorhanden ist und dass ähnliches wahrscheinlich auch für das Blut mehrerer anderer Tiere gilt.

Oxyhämoglobin, früher auch Hämatoglobulin oder Hämatokristallin genannt, ist eine molekulare Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff. Auf je 1 Molekül Hämoglobin kommt nach der gewöhnlichen Annahme 1 Mol. Sauerstoff; und die Menge locker gebundenen Sauerstoffes, welche von 1 g Hämoglobin (von Rindern) gebunden wird, ist von HÜFNER[3]) zu 1,34 ccm (bei 0° C und 760 mm Hg berechnet) bestimmt worden. Oxyhämoglobin.

Nach BOHR liegt die Sache indessen anders. Er unterscheidet je nach der absorbierten Sauerstoffmenge vier verschiedene Oxyhämoglobine, nämlich α-, β-, γ- und δ-Oxyhämoglobin, welche alle dasselbe Absorptionsspektrum zeigen, von denen aber 1 g Hämoglobin resp. zirka 0,4; 0,8; 1,7 und 2,7 ccm Sauerstoff bei Zimmertemperatur und einem Sauerstoffdruck von 150 mm Quecksilber bindet. Das Oxyhämoglobin γ ist das gewöhnliche, welches nach der üblichen Darstellungsmethode erhalten wird. Als α-Oxyhämoglobin bezeichnet BOHR das durch Lufttrocknung des γ-Oxyhämoglobins enthaltene Kristallpulver. Wird dieses α-Oxyhämoglobin in Wasser gelöst, so geht es unter Erhöhung des Eisengehaltes (ohne Zersetzung?) in β-Hämoglobin über. Eine in einer zugeschmolzenen Röhre aufbewahrte Lösung von γ-Oxyhämoglobin kann unter nicht näher bekannten Umständen in δ-Oxyhämoglobin übergehen. Nach HÜFNER[2]) handelt es sich indessen hier nur um Gemengen von genuinem und teilweise zersetztem Hämoglobin. Verschiedene Oxyhämoglobine.

Die Fähigkeit des Hämoglobins, Sauerstoff aufzunehmen, scheint eine Funktion von dem Eisengehalte desselben zu sein, und wenn dieser letztere zu etwa 0,33—0,40 p. c. berechnet wird, würde also 1 Atom Eisen in dem Hämoglobin am nächsten etwa 2 Atomen = 1 Mol. Sauerstoff entsprechen. Mit steigendem Sauerstoffpartiardruck, also mit einer grösseren Masse des Sauerstoffes, nimmt das in Lösung befindliche Hämoglobin mehr Sauerstoff auf, bis bei vollständiger Sättigung von je 1 Mol. Hämoglobin 1 Mol. Sauerstoff gebunden ist. Die Reaktion ist aber eine umkehrbare, nach dem Typus 1 (Hb) + $1(O_2) \rightleftarrows 1(OHb)$, und bei vermindertem Sauerstoffdruck muss folglich eine Dissoziation unter Abgabe von Sauerstoff und Rückbildung von Hämoglobin stattfinden. Das Gleichgewicht zwischen Oxyhämoglobin, Hämoglobin und Sauerstoff wird also nach dem Massenwirkungsgesetze bestimmt, und auf Grund der Untersuchungen von HÜFNER[3]) lässt sich nach einer von ihm angegebenen Dissoziation des Oxyhämoglobins.

1) BOHR, Sur les combinaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène. Extrait du Bulletin de l'Académie Royale Danoise des sciences. 1890. Vergl. auch Zentralbl. f. Physiol. 4, S. 249; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; HÜFNER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

2) l. c.

3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Abt. Physiol. 1901. Supplbd.

Formel für jeden beliebigen Sauerstoffpartiardruck die Relation zwischen Oxyhämoglobin (OHb) und Hämoglobin (Hb) berechnen. Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes zwischen OHb, Hb und O von dem Massenwirkungsgesetze ist selbstverständlich von der allergrössten Bedeutung für die Aufnahme von Sauerstoff in den Lungen und Abgabe desselben in den Geweben; sie ermöglicht aber auch das vollständige Austreiben des Sauerstoffes aus einer Hämoglobinlösung oder dem Blute mittelst des Vakuums oder mittelst Durchleitung von einem indifferenten Gase.

Das Oxyhämoglobin, welches allgemein als eine schwache Säure aufgefasst wird, ist nach GAMGEE[1]) rechtsdrehend. Die sp. Drehung für Licht mittlerer Wellenlänge von C ist, was ebenfalls von Kohlenoxydhämoglobin gilt, $(\alpha)C =$ rund $+ 10^0$. Das Hämoglobin ist ferner, ebenso wie Kohlenoxydhämoglobin (COHb) und Methämoglobin (MHb) diamagnetisch, während das eisenreiche Hämatin stark magnetisch ist (GAMGEE)[2]). Bei Durchleitung von einem elektrischen Strome durch eine Oxyhämoglobinlösung wird, wie GAMGEE[3]) gefunden hat, der Farbstoff erst in kolloidaler, aber noch löslicher Form unverändert an der Anode ausgeschieden und dann allmählich kolloidal an die Kathode übergeführt. Dieser Transport des kolloidalen Hämoglobins kann auch durch eine tierische Membran oder durch Pergamentpapier hindurch geschehen. Nach GAMGEE ist das Hämoglobin wahrscheinlich in solcher kolloidaler Form in den Blutkörperchen enthalten.

Physikalische Eigenschaften.

Das Oxyhämoglobin ist aus mehreren Blutarten in Kristallen erhalten worden. Die Kristalle sind blutrot, durchsichtig, seideglänzend und können 2—3 mm lang sein. Das Oxyhämoglobin des Eichhörnchenblutes kristallisiert in sechsseitigen Tafeln des hexagonalen Systems, die übrigen Blutarten dagegen liefern Nadeln, Prismen, Tetraeder oder Tafeln, welche dem rhombischen Systeme angehören. Der Gehalt an Kristallwasser ist in verschiedenen Oxyhämoglobinen ein verschiedener, 3 — 10 p. c. Bei niedriger Temperatur über Schwefelsäure vollständig getrocknet, können die Kristalle ohne Zersetzung auf 110—115° C erhitzt werden. Bei höherer Temperatur, etwas über 160° C, zersetzen sie sich, geben einen Geruch nach verbranntem Horne ab und hinterlassen nach vollständiger Verbrennung eine aus Eisenoxyd bestehende Asche. Die Oxyhämoglobinkristalle der schwer kristallisierenden Blutarten, wie Menschen-, Rinder- und Schweineblut, sind in Wasser leicht löslich. Schwerer löslich sind in folgender Ordnung die leicht kristallisierenden Oxyhämoglobine aus Pferde-, Hunde-, Eichhörnchen- und Meerschweinchenblut. In sehr verdünnter Lösung von Alkalikarbonat löst sich das Oxyhämoglobin leichter als in reinem Wasser und jene Lösung scheint etwas haltbarer zu sein. Bei Gegenwart von ein wenig zu viel Alkali wird das Oxyhämoglobin jedoch rasch zersetzt. In absolutem

Oxyhämoglobinkristalle.

Löslichkeit.

1) HOFMEISTERS Beitr. 4.
2) Proceedings of Roy. Soc. 68.
3) Ebenda 70.

Alkohol können die Kristalle ohne Entfärbung unlöslich werden. Nach NENCKI[1]) sollen sie dabei in eine isomere oder polymere Modifikation, von ihm *Parahämoglobin* genannt, übergehen. In Äther, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff ist das Oxyhämoglobin unlöslich.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin in Wasser wird von vielen Metallsalzen, nicht aber von Bleizucker oder Bleiessig gefällt. Beim Erwärmen der wässerigen Lösung zersetzt sich das Oxyhämoglobin bei gegen 70° C, und bei hinreichend starkem Erhitzen spalten sich hauptsächlich Eiweiss und Hämatin ab. Ebenso wird es leicht von Säuren, Alkalien und mehreren Metallsalzen zersetzt. Es gibt auch mit mehreren Eiweissreagenzien die gewöhnlichen Eiweissreaktionen, wobei erst eine Zersetzung mit Abspaltung von Eiweiss stattfindet. Das Oxyhämoglobin wirkt ebensowenig wie die anderen Blutfarbstoffe direkt oxydierend auf Guajaktinktur. Dagegen hat es, wie alle eisenhaltigen Blutfarbstoffe die Fähigkeit als sogen. „Ozonüberträger" bei gleichzeitiger Anwesenheit von ozonhaltigen Reagenzien, wie Terpentinöl, Guajaktinktur zu bläuen. Verhalten zu Reagenzien.

Eine genügend verdünnte Lösung von Oxyhämoglobin, bezw. von arteriellem Blute zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen zwischen den FRAUENHOFERschen Linien *D* und *E*. Der eine Streifen α, welcher weniger breit, aber dunkler und schärfer ist, liegt an der Linie *D*, der zweite, breitere aber weniger scharf begrenzte und weniger dunkle Streifen β liegt bei *E*. Die Mitte des ersten Streifens entspricht einer Wellenlänge $\lambda = 578,1$, die des zweiten $\lambda = 541,7$. Diese Streifen sind noch bei einem Gehalte von 0,1 p. m. Oxyhämoglobin in einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke sichtbar. Bei stärkerer Verdünnung verschwindet erst der Streifen β. Bei zunehmender Konzentration der Lösung werden die zwei Streifen breiter, der Zwischenraum zwischen ihnen wird kleiner oder schwindet ganz, und gleichzeitig werden die blauen und violetten Teile des Spektrums mehr verdunkelt. Durch sein Verhalten zu reduzierenden Stoffen (vergl. unten) kann das Oxyhämoglobin, zum Unterschiede von anderen Farbstoffen mit ähnlichem Absorptionsspektrum, noch weiter erkannt werden[2]). Spektrum des Oxyhämoglobins.

Zur Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle ist eine grosse Zahl von verschiedenen Verfahrungsweisen angegeben worden, welche indessen in den Hauptzügen mit dem folgenden, von HOPPE-SEYLER angegebenen Verfahren übereinstimmen. Die gewaschenen Blutkörperchen (am besten aus Hunde- oder Pferdeblut), werden mit 2 Vol. Wasser ausgerührt und dann mit Äther geschüttelt. Nach Abgiessen des Äthers und Verdunstenlassen des von der dunkel lackfarbigen Blutlösung zurückgehaltenen Äthers in offenen Schalen an der Luft kühlt man die filtrierte Blutlösung auf 0° C ab, setzt 1/4 Vol. ebenfalls abgekühlten Alkohols unter Umrühren zu und lässt einige Tage bei — 5° bis — 10° C stehen. Die abgeschiedenen Kristalle können durch Auflösung in Darstellung.

1) NENCKI u SIEBER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **18**. Nach KRÜGER (vergl. Bioch. Zentralbl. I. S. 40 u. 463) soll das Hämoglobin sowohl durch Alkohol wie durch Chloroform etwas verändert werden.

2) Über die Absorption der ultravioletten Strahlen durch Blutfarbstoff liegt in der Zeitschr. f. Biologie **34** eine Untersuchung von GAMGEE vor. (Hier sind auch frühere Untersuchungen berücksichtigt worden.)

Wasser von etwa 35° C, Abkühlen und Zusatz von abgekühltem Alkohol, wie oben, wiederholt umkristallisiert werden. Zuletzt werden sie mit abgekühltem alkoholhaltigem Wasser (1/4 Vol. Alkohol) gewaschen und im Vakuum bei 0° C oder einer niedrigeren Temperatur getrocknet [1]).

Darstellung der Oxyhämoglobinkristalle.

Zur Darstellung von Oxyhämoglobinkristallen im kleinen aus leicht kristallisierenden Blutarten ist es oft genügend, ein Tröpfchen Blut auf dem Objektglase mit ein wenig Wasser anzurühren und das Gemenge dermassen eintrocknen zu lassen, dass der Tropfen von einem eingetrockneten Ringe umgeben ist. Nach dem Auflegen des Deckgläschens treten dann allmählich, von dem getrockneten Ringe ausgehend, Kristalle auf. Noch sicherer kommt man zum Ziele, wenn man ein wenig, mit etwas Wasser vermischtes Blut in einem Reagenzglase mit Äther schüttelt und dann einen Tropfen der unteren dunkelgefärbten Flüssigkeit wie oben auf dem Objektglase behandelt.

Hämoglobin

Hämoglobin, auch reduziertes Hämoglobin oder pourple Cruorin (STOKES) [2]) genannt, kommt nur in sehr geringer Menge in dem arteriellen, in grösserer Menge in dem venösen Blute und als überwiegender Blutfarbstoff in dem Erstickungsblute vor.

Das Hämoglobin ist viel leichter löslich als das Oxyhämoglobin und es kann deshalb nur schwierig in Kristallen erhalten werden. Diese Kristalle sind in der Regel den entsprechenden Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber dunkler, haben einen Stich ins Bläuliche oder Purpur und sind bedeutend stärker pleochromatisch. Die Lösung in Wasser ist, einer Oxyhämoglobinlösung von derselben Konzentration gegenüber, dunkler, mehr violett oder purpurfarbig.

Farbe und Spektrum des Hämoglobins.

Sie absorbiert weniger stark die blauen und violetten Lichtstrahlen im Spektrum, absorbiert aber stärker das Licht in den zwischen *C* und *D* gelegenen Teilen desselben. Bei passender Verdünnung zeigt die Lösung im Spektrum einen einzigen, breiten, nicht scharf begrenzten Streifen zwischen *D* und *E*, dessen dunkelste Stelle der Wellenlänge $\lambda = 555$ entspricht. Dieser Streifen liegt jedoch nicht mitten zwischen *D* und *E*, sondern ist nach dem roten Teile des Spektrums etwas über die Linie *D* verschoben. Eine Hämoglobinlösung nimmt begierig Sauerstoff aus der Luft auf und geht in eine Oxyhämoglobinlösung über.

Darstellung des Hämoglobins.

Eine Lösung von Oxyhämoglobin kann leicht durch Anwendung von dem Vakuum, durch Hindurchleiten von einem indifferenten Gase oder durch Zusatz von einer reduzierenden Substanz, z. B. einer ammoniakalischen Ferrotartratlösung (die STOKESsche Reduktionsflüssigkeit), in eine Lösung mit dem Spektrum des Hämoglobins übergeführt werden. Wird eine Oxyhämoglobinlösung oder arterielles Blut in einem zugeschmolzenen Glasrohre aufbewahrt, so findet auch allmählich eine Sauerstoffzehrung und Reduktion des Oxyhämoglobins zu Hämoglobin statt. Hat die Lösung eine genügende Konzentration, so kann dabei, bei niedriger Temperatur, eine Kristallisation von dem Hämoglobin in dem Rohre stattfinden (HÜFNER) [3]).

1) Bezüglich der Darstellung des Oxyhämoglobins vergl. man ferner: HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Aufl.; die in der Fussnote 2, S. 166 zitierten Arbeiten und SCHUURMANNS-STEKHOVEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, S. 296.

2) Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **3**. S. 230.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.

Pseudohämoglobin. LUDWIG und SIEGFRIED[1]) haben die Beobachtung gemacht, dass Blut, welches mit Hydrosulfit bis zum vollständigen Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums und Auftreten eines reinen Hämoglobinspektrums reduziert worden, noch reichliche Mengen Sauerstoff an das Vakuum abgibt. In derselben Weise verhält sich auch Blut, welches mittelst Durchleitens von einem Wasserstoffstrome zum Verschwinden des Oxyhämoglobinspektrums reduziert worden ist. Es gibt also angeblich eine lockere Verbindung zwischen Hämoglobin und Sauerstoff, welche das Spektrum des Hämoglobins zeigt, und diese Verbindung haben LUDWIG und SIEGFRIED Pseudohämoglobin genannt. Das Pseudohämoglobin betrachten die Verff. als eine Zwischenstufe zwischen dem Hämoglobin und dem Oxyhämoglobin bei der Reduktion des letzteren. Das Vorkommen eines Pseudohämoglobins scheint jedoch nicht sicher bewiesen zu sein[2]). Pseudohämoglobin.

Methämoglobin nennt man einen Farbstoff, welcher leicht aus dem Oxyhämoglobin als Umsetzungsprodukt entsteht, und welchen man dementsprechend in bluthaltigen Transsudaten und Cystenflüssigkeiten, im Harne bei Hämaturie oder Hämoglobinurie, wie auch im Harne und Blute bei Vergiftungen mit Kaliumchlorat, Amylnitrit oder Alkalinitrit und mehreren anderen Stoffen gefunden hat. Methämoglobin.

Das Methämoglobin enthält keinen Sauerstoff in molekularer oder dissoziabler Bindung, aber dennoch scheint der Sauerstoff für die Entstehung des Methämoglobins insoferne von Bedeutung zu sein, als das Methämoglobin zwar aus Oxyhämoglobin, nicht aber aus Hämoglobin bei Abwesenheit von Sauerstoff oder oxydierenden Agenzien entsteht. Wird arterielles Blut in ein Rohr eingeschmolzen, so verbraucht es allmählich seinen Sauerstoff, es wird venös und bei dieser Sauerstoffzehrung wird ein wenig Methämoglobin gebildet. Dasselbe findet bei Zusatz von sehr wenig Säure zu dem Blute statt. Bei der spontanen Zersetzung des Blutes wird etwas Methämoglobin gebildet und bei Einwirkung von Ozon, Kaliumpermanganat, Ferricyankalium, Chloraten, Nitriten, Nitrobenzol, Pyrogallol, Brenzkatechin, Acetanilid und vielen anderen Stoffen auf das Blut findet ebenfalls eine reichliche Methämoglobinbildung statt. Entstehung des Methämoglobins.

Nach den Untersuchungen von HÜFNER, KÜLZ und OTTO[3]) enthält das Methämoglobin dieselbe Menge Sauerstoff wie das Oxyhämoglobin, aber fester gebunden. Bei der Einwirkung von Ferrycyankalium oder Kaliumpermanganat auf Oxyhämoglobin wird in erster Linie 1 Mol. Sauerstoff, d. h. also die ganze Menge des locker gebundenen Sauerstoffes, abgespalten und bei der dann folgenden Methämoglobinbildung werden entweder zwei Sauerstoffatome (HALDANE) oder zwei Hydroxylgruppen gebunden (HÜFNER, v. ZEYNEK)[4]). Von reduzierenden Stoffen wird eine Methämoglobinlösung zu Hämoglobin reduziert. Nach JÄDERHOLM und SAARBACH soll hierbei als Zwischenstufe Oxyhämoglobin entstehen, was indessen von anderen (HOPPE-SEYLER und ARAKI)[5]) bestritten wurde. Methämoglobinbildung und Sauerstoff.

1) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1900. Physiol. Abt. S. 185. Vergl. auch IVO NOVI, PFLÜGERS Arch. **56**.

2) Vergl. HÜFNER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894, S. 140.

3) Vergl. OTTO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

4) HALDANE, Journ. of Physiol. **22**; V. ZEYNEK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899; HÜFNER, ebenda.

5) JÄDERHOLM, Zeitschr. f. Biologie **16**; SAARBACH, PFLÜGERS Arch. **28**; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

Das Methämoglobin kristallisiert, was zuerst von HÜFNER und OTTO gezeigt wurde, in braunroten Nadeln, Prismen oder sechsseitigen Tafeln. Es löst sich leicht in Wasser; die Lösung ist braun gefärbt und wird durch Alkalizusatz schön rot. Die Lösung der reinen Substanz wird nicht von Bleiessig allein, wohl aber von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Das Absorptionsspektrum einer wässerigen oder angesäuerten Lösung von Methämoglobin ähnelt nach JÄDERHOLM und BERTIN-SANS sehr demjenigen des Hämatins in saurer Lösung, unterscheidet sich aber leicht von diesem dadurch, dass es bei Zusatz von wenig Alkali und einer reduzierenden Substanz in das Spektrum des reduzierten Hämoglobins übergeht, während eine Hämatinlösung unter denselben Umständen das Absorptionsspektrum einer alkalischen Hämochromogenlösung (s. unten) gibt. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin zwei Absorptionsstreifen, welche den zwei Oxyhämoglobinstreifen ähnlich sind, von diesen aber dadurch sich unterscheiden, dass der Streifen β stärker als α ist. Neben dem Streifen α und mit ihm wie durch einen Schatten verbunden liegt ein dritter, schwacher Streifen zwischen C und D, nahe bei D. Nach anderen Forschern, ARAKI und DITTRICH, zeigt indessen eine neutrale oder schwach saure Methämoglobinlösung nur einen charakteristischen Streifen α zwischen C und D, dessen Mitte etwa $\lambda = 634$ entspricht. Die zwei Streifen zwischen D und E sollen nur bei Verunreinigung mit Oxyhämoglobin zu sehen sein (MENZIES)[1].

Spektrum des Methämoglobins.

Methämoglobin erhält man leicht in Kristallen, wenn eine konzentrierte Lösung von Oxyhämoglobin mit nur so viel einer konzentrierten Ferricyankaliumlösung versetzt wird, dass die Mischung porterbraun wird. Nach dem Abkühlen auf 0° C setzt man 1/4 Vol. abgekühlten Alkohols zu und lässt einige Tage kalt stehen. Die Kristalle kann man leicht aus Wasser durch Zusatz von Alkohol umkristallisieren und reinigen.

Darstellung des Methämoglobins.

Cyanmethämoglobin (Cyanhämoglobin) ist nach HALDANE identisch mit dem Photomethämoglobin (BOCK), welches durch Einwirkung von Sonnenlicht auf ferricyankaliumhaltiges Methämoglobin entsteht. Es ist zuerst von R. KOBERT genauer beschrieben und von v. ZEYNEK[2]) kristallisiert erhalten worden. Es entsteht sofort in der Kälte bei Einwirkung von Cyanwasserstofflösung auf Methämoglobin, dagegen bei Einwirkung auf Oxyhämoglobin erst bei Körpertemperatur. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen zeigen ein Spektrum, welches demjenigen des Hämoglobins sehr ähnlich ist.

Cyanmethämoglobin.

Acidhämoglobin ist ein aus Blutfarbstoff durch Einwirkung sehr schwacher Säuren entstehender Farbstoff, welcher nach HARNACK[3]) nicht, wie man früher annahm, mit dem Methämoglobin identisch ist.

Kohlenoxydhämoglobin[4]) nennt man eine molekulare Verbindung

[1]) JÄDERHOLM l. c.; BERTIN-SANS, Compt. rend. **106**; DITTRICH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **29**; MENZIES, Journ. of Physiol. **17**. Wichtige Literaturangaben über Methämoglobin findet man bei OTTO, PFLÜGERS Arch. **31**.

[2]) HALDANE, Journ. of Physiol. **25**; BOCK, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; KOBERT, PFLÜGERS Arch. **82**; v. ZEYNEK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

[4]) Hinsichtlich des Kohlenoxydhämoglobins vergl. man besonders: HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch., S. 201. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1864 u. 1865 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** u. **13**.

zwischen 1 Mol. Hämoglobin und ein 1 Mol. CO, die nach HÜFNER)[1]) auf je 1 g Hämoglobin 1,34 ccm Kohlenoxyd (auf 0° und 760 mm Hg reduziert) enthält. Diese Verbindung ist fester als die Sauerstoffverbindung des Hämoglobins. Der Sauerstoff wird infolge hiervon leicht aus dem Oxyhämoglobin durch Kohlenoxyd verdrängt und hierdurch erklärt sich die giftige Wirkung des Kohlenoxydes, welches also durch Austreiben des Blutsauerstoffes tötet. Über die Verteilung des Blutfarbstoffes zwischen Kohlenoxyd und Sauerstoff bei verschiedenen Partiardrücken der beiden Gase in der Luft liegen wichtige Untersuchungen von HÜFNER[2]), deren Resultate auch tabellarisch zusammengestellt sind, vor. Kohlenoxydhämoglobin.

Durch das Vakuum wie durch anhaltendes Durchleiten von einem indifferenten Gase oder von Sauerstoff oder Stickoxydgas kann das Kohlenoxyd ausgetrieben werden, und es werden in diesen Fällen bezw. Hämoglobin, Oxyhämoglobin oder Stickoxydhämoglobin gebildet. Durch Ferricyankalium wird das Kohlenoxyd ausgetrieben und es entsteht Methämoglobin (HALDANE)[3]). Verhalten zu Gasen.

Das Kohlenoxydhämoglobin entsteht beim Sättigen von Blut oder einer Hämoglobinlösung mit Kohlenoxyd, und es kann nach demselben Prinzipe wie das Oxyhämoglobin in Kristallen gewonnen werden. Diese Kristalle sind den Oxyhämoglobinkristallen isomorph, sind aber schwerer löslich, beständiger und mehr ins Blaurot gefärbt. Für den Nachweis des Kohlenoxydhämoglobins ist dessen Absorptionsspektrum von grosser Bedeutung. Dieses Spektrum zeigt zwei Streifen, welche denjenigen des Oxyhämoglobins sehr ähnlich, aber etwas mehr nach dem violetten Teile des Spektrums verschoben sind. Die Mitte des ersteren entspricht $\lambda = 572$, die des zweiten $\lambda = 536$. Diese Streifen verändern sich nicht mehr merkbar durch Zusatz von reduzierenden Stoffen, was ein wichtiger Unterschied von dem Oxyhämoglobin ist. Enthält das Blut gleichzeitig Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin, so erhält man nach Zusatz von reduzierender Substanz (ammoniakalischer Ferrotartratlösung) ein von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin herrührendes, gemischtes Spektrum. Eigenschaften und Absorptionsspektrum.

Zum gerichtlich-chemischen Nachweise von Kohlenoxydhämoglobin ist eine Menge von Proben vorgeschlagen worden. Eine solche, ebenso einfache wie bewährte Probe ist die HOPPE-SEYLERsche Natronprobe. Das Blut wird mit dem doppelten Volumen Natronlauge von 1,3 spezifischem Gewicht versetzt. Gewöhnliches Blut wandelt sich dabei in eine schmutzig braune Masse um, welche, auf einen Porzellanteller aufgestrichen, braun mit einem Stiche ins Grünliche ist. Kohlenoxydblut gibt dagegen unter ähnlichen Verhältnissen eine schön rote Masse, welche, auf Porzellan aufgestrichen, eine schöne rote Farbe zeigt. Mehrere Modifikationen dieser Probe sind vorgeschlagen worden. Ein Hoppe-Seylers Natronprobe.

1) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894. Über die Dissoziationskonstante des Kohlenoxydhämoglobins ebenda 1895. Über widersprechende Angaben von SAINT-MARTIN u. a. und deren Widerlegung sehe man HÜFNER, Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1903.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48.

3) Journ. of. Physiol. 22,

anderes, sehr gutes Reagens ist Gerbsäure, welche mit verdünntem normalem Blut einen braungrauen, mit Kohlenoxydblut dagegen einen hell karmoisinroten Niederschlag gibt[1]).

Wie es nach BOHR mehrere Oxyhämoglobine gibt, so soll es auch nach BOHR und BOCK[2]) mehrere Kohlenoxydhämoglobine von verschiedenem Kohlenoxydgehalt geben. Wie das Hämoglobin nach BOHR und TORUP (vergl. unten) gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure binden kann, so soll es nach BOCK Kohlenoxyd und Kohlensäure gleichzeitig und unabhängig voneinander binden können.

Kohlenoxyd- und Schwefel-Methämoglobin.

Kohlenoxydmethämoglobin soll nach WEYL und v. ANREP bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Kohlenoxydhämoglobin entstehen, was indessen von BERTIN-SANS und MOITESSIER[3]) entschieden bestritten wird. **Schwefelmethämoglobin** wurde von HOPPE-SEYLER ein Farbstoff genannt, welcher bei Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf Oxyhämoglobin entsteht. Die Lösung hat eine grünlich rote, schmutzige Farbe und zeigt zwei Absorptionsstreifen zwischen *C* und *D*. Dieser Farbstoff soll die grünliche Farbe auf der Oberfläche faulenden Fleisches bedingen. Etwas anders liegen nach HARNACK[4]) die Verhältnisse, wenn man Schwefelwasserstoff durch sauerstofffreie Lösungen von Hämoglobin (oder Kohlenoxydhämoglobin) leitet. Das hierbei gebildete Sulfhämoglobin zeigt einen Streifen im Rot zwischen *C* und *D*.

Kohlensäurehämoglobin.

Kohlensäurehämoglobin, Karbohämoglobin. Auch mit Kohlensäure geht das Hämoglobin nach BOHR und TORUP[5]) molekulare Verbindungen ein, deren Spektra demjenigen des Hämoglobins ähnlich sind. Nach BOHR gibt es drei verschiedene Karbohämoglobine, nämlich α-, β- und γ-Karbohämoglobin, von denen je 1 g bei + 18° C und 60 mm Hg-Druck bezw. 1,5, 3 und 6 ccm CO_2 (bei 0° und 760 mm gemessen) binden soll. Wird eine Hämoglobinlösung mit einer Mischung von Sauerstoff und Kohlensäure geschüttelt, so nimmt nach BOHR das Hämoglobin in lockerer Verbindung sowohl Sauerstoff als Kohlensäure auf, unabhängig voneinander, als ob jedes Gas für sich allein da wäre. BOHR glaubt deshalb, dass die beiden Gase an verschiedene Teile des Hämoglobins, nämlich der Sauerstoff an den Farbstoffkern und die Kohlensäure an den Eiweisskomponenten, gebunden sind. Von Kohlensäure wird indessen das Hämoglobin wenigstens teilweise leicht unter Abscheidung von etwas Eiweiss zersetzt (TORUP).

Stickoxydhämoglobin.

Stickoxydhämoglobin ist eine ebenfalls kristallisierende molekulare Verbindung, welche noch fester als das Kohlenoxydhämoglobin ist. Die Lösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, welche weniger scharf und mehr blass als die Kohlenoxydhämoglobinstreifen sind, wie diese aber durch Zusatz von reduzierenden Stoffen nicht verschwinden. Das Hämoglobin geht auch mit Acetylen eine molekulare Verbindung ein.

Hämorrhodin hat LEHMANN einen in Alkohol und Äther löslichen, schön roten Farbstoff genannt, welcher aus Fleisch und Fleischwaren mit siedendem Alkohol extrahierbar

1) Bezüglich dieser Probe (von KUNKEL) und anderer solchen wird auf die Arbeit von KOSTIN (PFLÜGERS Arch. 84), wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet, hingewiesen.

2) Zentralbl. f. Physiol. 8 und MALYS Jahresber. **25**.

3) v. ANREP, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1880; SANS u. MOITESSIER, Compt. rend. **113**.

4) Med. chem. Untersuch., S. 151. Vergl. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; HARNACK l. c.

5) BOHR, Extrait du Bull. de l'Acad. Danoise 1890. Zentralbl. f. Physiol. **4**. TORUP, MALYS Jahresber. **17**.

ist und wie es scheint, durch Einwirkung sehr kleiner Nitritmengen entsteht. Bei mit Phenylhydrazin vergifteten Tieren isolierte LEWIN [1]) aus dem Blute einen Farbstoff, den er Hämoverdin genannt hat. Durch Erhitzen einer mit Alkohol gemischten und mit etwas Kalilauge versetzten Blutfarbstofflösung auf 60° kann man nach v. KLAVEREN einen Farbstoff, von ihm Kathämoglobin, von ARNOLD [2]) aber, welcher als erster ihn erhielt, neutrales Hämatin genannt, erhalten, welcher unter Abspaltung eines eisenhaltigen Komplexes entsteht. Dieser Farbstoff enthält noch Eiweiss, ist aber ärmer an Eisen als Hämoglobin oder Methämoglobin und stellt gewissermassen ein Zwischenglied bei dem Übergange der letzteren in Hämatin dar. Denaturierte Blutfarbstoffe

Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe. Als Hauptprodukte liefert das Hämoglobin, wie oben gesagt, bei seiner Zersetzung *Eiweiss*, welches man *Globin* genannt hat (PREYER, SCHULZ), und eisenhaltigen *Farbstoff*. Nach LAWROW entstehen hierbei 94,09 p. c. Eiweiss, 4,47 p. c. Hämatin und 1,44 p. c. andere Stoffe. Das Globin, welches von SCHULZ [3]) isoliert und näher untersucht wurde, zeichnet sich den meisten anderen Eiweissstoffen gegenüber durch einen hohen Kohlenstoffgehalt, 54,97 p. c. bei 16,89 p. c. Stickstoff aus. Es ist unlöslich in Wasser, aber äusserst leicht löslich in etwas Säure oder Alkali. In Ammoniak wird es bei Gegenwart von Chlorammonium nicht gelöst. Salpetersäure fällt es in der Kälte, nicht aber in der Wärme. Es kann durch Erhitzen koaguliert werden, das Koagulum ist aber leicht löslich in Säuren. Hauptsächlich auf Grund dieser Reaktionen wird es von SCHULZ als ein Histon betrachtet. Zersetzungsprodukte der Blutfarbstoffe

Der abgespaltene Farbstoff ist je nach den Verhältnissen, unter welchen die Spaltung stattfindet, verschieden. Findet die Zersetzung bei Abwesenheit von Sauerstoff statt, so erhält man einen Farbstoff, welcher von HOPPE-SEYLER *Hämochromogen*, von anderen Forschern (STOKES) reduziertes Hämatin genannt worden ist. Bei Gegenwart von Sauerstoff wird das Hämochromogen rasch zu Hämatin oxydiert, und man erhält deshalb in diesem Falle als farbiges Zersetzungsprodukt einen anderen Farbstoff, das *Hämatin*. Wie das Hämochromogen durch Sauerstoff leicht in Hämatin übergeführt wird, so kann letzteres umgekehrt durch reduzierende Stoffe in Hämochromogen zurückverwandelt werden.

Das **Hämochromogen** ist von HOPPE-SEYLER [4]) entdeckt worden. Es ist nach ihm die gefärbte Atomgruppe des Hämoglobins und seiner Verbindungen mit Gasen, und diese Atomgruppe ist in dem Farbstoffe mit Eiweiss verbunden. Die charakteristischen Lichtabsorptionen hängen von dem Hämochromogen ab, und diese Atomgruppe ist es auch, welche in dem Oxyhämoglobin 1 Mol. Sauerstoff und in dem Kohlenoxydhämoglobin 1 Mol. Kohlenoxyd auf je 1 Atom Eisen bindet. Eine Verbindung zwischen Hämochromogen und Kohlenoxyd ist auch von HOPPE-SEYLER beobachtet worden, und diese Verbindung zeigt die Spektralerscheinungen des Kohlenoxydhämoglobins. Durch Reduktion von Hämochromogen.

1) K. B. LEHMANN, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. Würzburg 1899; LEWIN, Compt. rend. **133**.

2) v. KLAVEREN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; ARNOLD, ebenda **29**.

3) LAWROW, ebenda **26**; SCHULZ, ebenda **24**.

4) Ebenda **13**.

Hämatin in alkoholischem Ammoniak mittelst Hydrazin hat v. ZEYNEK[1]) die braunrote Ammoniakverbindung in festem Zustande erhalten.

Spektrum des Hämochromogens

Eine alkalische Hämochromogenlösung ist schön kirschrot. Sie zeigt zwei, zuerst von STOKES beschriebene Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher mehr dunkel ist und dessen Mitte $\lambda = 556{,}4$ entspricht, zwischen D und E liegt und der andere, welcher breiter, aber weniger dunkel ist, die FRAUENHOFERschen Linien E und b einschliesst. Die Mitte dieses Streifens entspricht einer Wellenlänge von $\lambda = 520{,}4$. In saurer Lösung zeigt das Hämochromogen vier Streifen, die jedoch nach JÄDERHOLM[2]) von einem Gemenge von Hämochromogen und Hämatoporphyrin (vergl. unten), das letztere durch eine teilweise Zersetzung infolge der Einwirkung der Säure entstanden, herrühren sollen.

Darstellung des Hämochromogens

Das Hämochromogen kann bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff durch Einwirkung von Natronlauge auf Hämoglobin bei 100° C in Kristallen gewonnen werden (HOPPE-SEYLER). Bei Zersetzung von Hämoglobin mit Säuren, selbstverständlich ebenfalls bei gehindertem Luftzutritt, erhält man das Hämochromogen von ein wenig Hämatoporphyrin verunreinigt. Eine alkalische Hämochromogenlösung erhält man leicht durch Einwirkung von einer reduzierenden Substanz (der STOKESschen Reduktionsflüssigkeit) auf eine alkalische Hämatinlösung.

Hämatin.

Hämatin, auch Oxyhämatin genannt, findet man bisweilen in alten Transsudaten. Es entsteht auch bei der Einwirkung von Magen- und Pankreassaft auf Oxyhämoglobin und findet sich deshalb auch in den Darmentleerungen nach Blutungen im Darmkanale, wie auch nach Fleischkost und blutreicher Nahrung. Im Harne soll das Hämatin angeblich nach Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommen können. Wie oben angegeben, entsteht das Hämatin bei Zersetzung von Oxyhämoglobin oder überhaupt von Hämoglobin bei Gegenwart von Sauerstoff.

Zusammensetzung des Hämatins.

Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämatins sind etwas streitig, was, wie es scheint, daher rührt, dass unter verschiedenen Bedingungen etwas verschiedene Hämatine entstehen (KÜSTER, K. MÖRNER). Nach CAZENEUVE und BRETAU soll das Hämatin einer bestimmten Blutart dieselbe, Hämatine aus Blut verschiedener Tierarten dagegen eine abweichende Zusammensetzung haben. Die Formel des Hämatins wird, dem oben Gesagten entsprechend, auch verschieden angegeben. Nach HOPPE-SEYLER kommt ihm die Formel $C_{34}H_{35}N_4FeO_5$, nach NENCKI und SIEBER, denen mehrere andere Forscher beistimmen, dagegen die Formel $C_{32}H_{32}N_4FeO_4$ zu. Das von K. MÖRNER analysierte Hämatin entsprach der Formel $C_{35}H_{36}N_4FeO_3$. Nach allen diesen Forschern kommt also 1 Atom Eisen auf je 4 Atome Stickstoff. Nach CLOËTTA, dem ROSENFELD[3])

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

2) Nord. Med. Arkiv. **16**.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 525; NENCKI u. SIEBER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18** u. **20** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **18**; BIALOBRZESKI, Arch. des scienc. biol. de St. Petersbourg **5**; KÜSTER, Beiträge zur Kenntnis des Hämatins. Tübingen 1896 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27** u. **30**; K. MÖRNER, Nord. med. Arkiv. Festband 1897 Nr. 1 u. 26; CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**; ROSENFELD, ebenda **40**; CAZENEUVE u. BRETAU, Compt. rend. **128**.

beistimmt, hat das Hämatin die Formel $C_{30}H_{34}N_3FeO_3$, und es kommen also in ihm auf je 1 Atom Eisen 3 Atome Stickstoff.

Spaltungs- und Oxydationsprodukte.

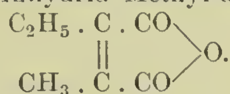
Das Hämatin ist gegen siedende konzentrierte Kalilauge wie auch gegen siedende Salzsäure sehr resistent. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und geht unter Abspaltung von Eisen in Hämatoporphyrin über. Beim Erhitzen liefert das trockene Hämatin reichlich Pyrrol. Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure wird ein urobilinähnlicher Stoff gebildet. Als Oxydationsprodukt des Hämatins in Eisessig mit Kaliumbichromat erhielt KÜSTER[1]) das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_9NO_4$, welches auch bei der Oxydation von Hämatoporphyrin und Bilirubin entsteht.

Hämatinsäuren.

Das Imid der dreibasischen Hämatinsäure, welches ein Derivat der Maleinsäure, von der wahrscheinlichen Formel $C_5H_7(COOH)\langle{}^{CO}_{CO}\rangle NH$ ist, geht leicht in das Anhydrid der dreibasischen Hämatinsäure, $C_8H_8O_5$, von der wahrscheinlichen Formel

$CH_3 . C . CO\diagdown$
$\quad\quad\quad \|\quad\quad\quad\rangle O$
$COOH . CH_2 . CH_2 . C . CO\diagup$

über. Beim Erhitzen des Imids mit alkoholischem Ammoniak auf 130° spaltet sich Kohlensäure ab und es entsteht das Imid der zweibasischen Hämatinsäure $C_7H_9NO_2$. Aus diesem Imid erhält man durch Verseifung mit Barytwasser das Baryumsalz einer Säure, dessen Anhydrid Methyl-äthylmaleinsäureanhydrid ist



Eigenschaften des Hämatins.

Das Hämatin ist amorph, schwarzbraun oder blauschwarz. Es kann ohne Zersetzung auf 180° C erhitzt werden; beim Verbrennen hinterlässt es einen aus Eisenoxyd bestehenden Rückstand. In Wasser, verdünnten Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform ist es unlöslich, löst sich aber ein wenig in warmem Eisessig. In angesäuertem Alkohol oder Äther löst es sich. In Alkalien, selbst in sehr verdünntem Alkali, löst es sich leicht. Die alkalischen Lösungen sind dichroitisch; in dickeren Schichten erscheinen sie in durchfallendem Lichte rot, in dünnen Schichten grünlich. Von Kalk oder Barytwasser, wie auch von Lösungen der neutralen Salze der Erdalkalien werden die alkalischen Lösungen gefällt. Die sauren Lösungen sind stets braun.

Absorptionsspektrum des Hämatins.

Eine saure Hämatinlösung absorbiert am schwächsten den roten und am stärksten den violetten Teil des Spektrums. Die Lösung zeigt zwischen *C* und *D* einen recht scharfen Streifen, dessen Lage jedoch mit der Art des sauren Lösungsmittels etwas wechseln kann. Zwischen *D* und *F* findet sich ein zweiter, viel breiterer, weniger scharf begrenzter Streifen, welcher bei passender Verdünnung in zwei Streifen sich auflöst. Der eine, zwischen *b* und *F*, neben *F* gelegene, ist dunkler und breiter, der andere, zwischen *D* und *E* nahe an *E* gelegene, ist heller und weniger breit. Endlich beobachtet man auch bei einer passenden Verdünnung einen vierten, sehr schwachen, zwischen *D* und *E*, neben *D* gelegenen Streifen. Das Hämatin kann also in saurer Lösung vier Absorptionsstreifen zeigen; gewöhnlichenfalls sieht man aber recht deutlich nur den Streifen zwischen *C* und *D* und den breiten dunklen Streifen — bezw. die zwei

1) W. KÜSTER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**, **32** u. **35**; Zeitschr. f. physiol. Chem. **28** und Annal. d. Chem. u. Pharm. **315**.

Streifen — zwischen *D* und *F*. In alkalischer Lösung zeigt das Hämatin einen breiten Absorptionsstreifen, welcher zum unverhältnismässig grössten Teile zwischen *C* und *D* gelegen ist, sich aber ein wenig über die Linie *D* nach rechts in den Raum zwischen *D* und *E* hinein erstreckt. Da die Lage der Hämatinstreifen im Spektrum eine recht veränderliche ist, können die entsprechenden Wellenlängen nicht genau angegeben werden.

Spektrum.

Hämin, Häminkristalle oder TEICHMANNS Kristalle. Das Hämin ist der Salzsäureester des Hämatins und der Ausgangspunkt für die Darstellung des letzteren.

Äther des Hämatins.

Die Angaben über die Zusammensetzung des Hämins differieren ebenso stark wie die über Hämatin, was wohl zum Teil davon herrührt, dass nach NENCKI und ZALESKI[1]) das Hämatin, welches zwei Hydroxyle im Moleküle enthält, mit Säuren und Alkylradikalen Äther gibt, welche auch mit indifferenten Verbindungen Additionsprodukte geben können. So enthält z. B. das nach NENCKIS und SIEBERS Verfahren erhaltene Hämin Amylalkohol $(C_{32}H_{31}N_4FeO_3Cl)_4 . C_5H_{12}O$. Das Hämin SCHALFEJEFFS von der Formel $C_{34}H_{33}N_4FeO_4Cl$ soll eine Acetylgruppe enthalten und wird als Acethämin bezeichnet. Das Hämin MÖRNERS $C_{35}H_{35}N_4FeO_4Cl$ soll ein Monoäthyläther des Acethämins von der Formel $C_{36}H_{37}N_4FeO_4Cl$ sein. Nach KÜSTER[2]) ist indessen diese letztgenannte Annahme nicht richtig, und inwieweit die differierenden Angaben durch die Annahmen von NENCKI und ZALESKI zu erklären sind, steht also noch dahin.

Eigenschaften der Häminkristalle.

Die Häminkristalle stellen in grösserer Menge ein blau-schwarzes Pulver dar, sind aber so klein, dass sie nur mit dem Mikroskope erkannt werden können. Sie bestehen aus dunkel braungefärbten oder fast braunschwarzen, isolierten oder zu schiefen Kreuzen, Rosetten oder sternförmigen Bildungen gruppierten, länglichen, rhombischen oder spulförmigen Kriställchen. Würfelförmige Kristalle können auch vorkommen (CLOËTTA). Die Kristalle sind unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren bei Zimmertemperatur, Alkohol, Äther und Chloroform. Von Eisessig werden sie in der Wärme etwas gelöst. In säurehaltigem Alkohol, wie auch in verdünnten kaustischen oder kohlensauren Alkalien lösen sie sich und im letzteren Falle entsteht neben Chloralkalien lösliches Hämatinalkali, aus welchem das Hämatin dann mit einer Säure ausgefällt werden kann.

Darstellung des Hämins im grossen.

Das Prinzip der Darstellung der Häminkristalle in grösseren Mengen ist folgendes. Das gewaschene Blutkörperchensediment koaguliert man in Alkohol oder durch Sieden nach Verdünnung mit Wasser und vorsichtigem Säurezusatz. Die stark ausgepresste, aber nicht trockene Masse zerreibt man mit Alkohol von 90—95 Vol. p. c., dem man vorher Oxalsäure oder ½—1 Vol. p. c. konzentrierte Schwefelsäure zugesetzt hat, und lässt bei Zimmertemperatur einige Stunden stehen. Das Filtrat wird auf etwa 70° C erwärmt, mit Salzsäure (auf je ein Liter des Filtrates 10 cc Salzsäure von 25 p. c. mit Alkohol verdünnt nach MÖRNER) versetzt und in der Kälte stehen gelassen. Die nach einem oder ein paar Tagen ausgeschiedenen Kristalle wäscht man dann erst mit Alkohol und darauf mit Wasser. Nähere Angaben über die verschiedenen Methoden findet man in den oben zitierten Arbeiten von NENCKI und SIEBER, CLOËTTA, KÜSTER, MÖRNER, ROSENFELD, NENCKI und ZALESKI (SCHALFEJEFF).

Durch Auflösen der Häminkristalle in sehr verdünnter Alkalilauge und Ausfällen mit einer Säure erhält man das Hämatin.

Zur Darstellung von Häminkristallen im kleinen verfährt man auf folgende

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. Vergl. auch ferner Fussnote 3, S. 176.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

Weise. Das Blut wird nach Zusatz von sehr wenig Kochsalz eingetrocknet oder auch wird das schon trockene Blut mit einer Spur Kochsalz zerrieben. Das trockene Pulver wird auf ein Objektglas gebracht, mit Eisessig befeuchtet und nun das Deckgläschen aufgelegt. Mit einem Glasstabe setzt man nun am Rande des Deckgläschens mehr Eisessig zu, bis der Zwischenraum davon vollständig ausgefüllt worden ist. Hierauf erwärmt man über einer sehr kleinen Flamme mit der Vorsicht jedoch, dass der Eisessig nicht ins Sieden gerät und mit dem Pulver an der Seite des Deckgläschens austritt. Sollten nach dem ersten Erwärmen in dem erkalteten Präparate keine Kristalle sichtbar sein, so erwärmt man von neuem, wenn nötig nach Zusatz von etwas mehr Eisessig. Nach dem Erkalten sieht man bei richtigem Arbeiten in dem Präparate eine Menge von schwarzbraunen oder fast schwarzen Häminkristallen von wechselnden Formen.

Darstellung von Häminkristallen im kleinen.

Über die Darstellung von Jodhämatin und die Brauchbarkeit dieser Verbindung zum Nachweis von Blut liegen Mitteilungen von STRZYZOWSKI[1]) vor.

Durch Einwirkung von Säuren kann aus dem Hämochromogen oder Hämatin, bezw. Hämin, unter Austritt des Eisens ein neuer, eisenfreier Farbstoff, das zuerst von HOPPE-SEYLER näher studierte *Hämatoporphyrin* entstehen. Je nach der Verfahrungsweise können hierbei Hämatoporphyrine von verschiedener Löslichkeit, deren Beziehungen zueinander noch nicht ganz klar sind, entstehen, die aber alle in der Hauptsache dasselbe charakteristische Absorptionsspektrum zeigen. Das am genauesten studierte Hämatoporphyrin ist das, welches man nach dem Verfahren von NENCKI und SIEBER durch Einwirkung von mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig auf Häminkristalle, am besten bei Körpertemperatur (NENCKI und ZALESKI), erhält[2]).

Hämatoporphyrine.

Hämatoporphyrin, $C_{16}H_{18}N_2O_3$ oder $C_{34}H_{38}N_4O_6$ nach ZALESKI[3]). Dieser Farbstoff kommt nach MAC MUNN[4]) als physiologischer Farbstoff bei gewissen Tieren vor. Im Menschenharne kommt es, wie namentlich GARROD und SAILLET gezeigt haben, als normaler Bestandteil, wenn auch nur spurenweise, vor. In grösserer Menge tritt es im Harne namentlich nach dem Gebrauche von Sulfonal auf (vergl. Kap. 15).

Hämatoporphyrin.

Die Entstehung des Hämatoporphyrins aus dem Hämatin kann man, wenn man von der Hämatinformel NENCKIS ausgeht, durch folgende Gleichung ausdrücken $C_{32}H_{32}N_4FeO_4 + 2H_2O + 2HBr = 2C_{16}H_{18}N_2O_3 + FeBr_2 + H_2$. Beim Erhitzen entwickelt das Hämatoporphyrin Pyrrolgeruch. Durch Oxydation mit Bichromat in Eisessig entsteht Hämatinsäure (vergl. S. 177.) Durch Reduktionsmittel hat man aus dem Hämatoporphyrin einen, dem Harnfarbstoffe Urobilin nahestehenden Farbstoff erhalten (HOPPE-SEYLER, NENCKI und SIEBER, LE NOBEL, MAC MUNN). Durch Versuche an Kaninchen haben NENCKI und ROTSCHY[5]) festge-

Hämatoporphyrin.

1) Therapeut. Monatshefte 1901 u. 1902.

2) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Unters., S. 528; NENCKI u. SIEBER, Monatshefte f. Chem. **9** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18**, **20** u. **24**; NENCKI u. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

3) Ebenda **37**, S. 54.

4) Journ. of Physiol. **7**.

5) HOPPE-SEYLER l. c., S. 533; LE NOBEL, PFLÜGERS Arch. **40**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. **30** und Journ. of Physiol. **10**; NENCKI u. ROTSCHY, Monatshefte f. Chem. **10**.

stellt, dass das eingeführte Hämatoporphyrin im Tierkörper zum Teil zu einer Urobilinsubstanz umgewandelt werden kann.

Von besonderem Interesse sind die neueren Untersuchungen von NENCKI, MARCHLEWSKI und ZALESKI[1]) über die Reduktionsprodukte des Hämatoporphyrins und deren Beziehungen zu den Chlorophyllderivaten. Durch Einwirkung von jodwasserstoffhaltigem Eisessig und Jodphosphonium auf Hämin oder Hämochromogen erhielten nämlich NENCKI und ZALESKI einen wohl charakterisierten Farbstoff, das *Mesoporphyrin* von der Formel $C_{16}H_{18}N_2O_2$ oder nach ZALESKI[2]) $C_{34}H_{38}N_4O_4$ und welches also gewissermassen zwischen dem Hämatoporphyrin $C_{16}H_{18}N_2O_3$ und dem Chlorophyllderivate *Phylloporphyrin*, $C_{16}H_{18}N_2O$, welches dem Hämatoporphyrin sehr ähnlich ist, steht. Durch Anwendung derselben Reduktionsmittel aber unter anderen Verhältnissen kann aus Hämin, bezw. Hämochromogen als Reduktionsprodukt *Hämopyrrol*, $C_8H_{13}N$, ein farbloses Öl, welches an der Luft allmählich in Urobilin übergeht, erhalten werden. Hämopyrrol entsteht durch Einwirkung derselben Reduktionsmittel auf das Chlorophyllderivat *Phyllocyanin* (NENCKI und MARCHLEWSKI), was also, wie schon in dem Vorigen bemerkt wurde, die nahe Verwandtschaft der Blutfarbstoffe und des Chlorophylls zeigt.

Reduktionsprodukte.

Das Hämatoporphyrin ist nach NENCKI und SIEBER dem Gallenfarbstoffe Bilirubin isomer und wie dieses kann es durch Einwirkung rauchender Salpetersäure ein Farbenspiel von grün, blau und gelb zeigen.

Eigenschaften.

Die Verbindung des Hämatoporphyrins mit Salzsäure kristallisiert in langen, braunroten Nadeln. Wird die Lösung in Salzsäure mit Natronlauge fast neutralisiert und darauf mit Natriumacetat versetzt, so scheidet sich der Farbstoff als amorphe, braune, in Amylalkohol, Äther und Chloroform nur wenig, in Äthylalkohol, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren dagegen leicht lösliche Flocken aus. Die Verbindung mit Natrium kristallisiert in kleinen Drusen von braunen Kristallen. Die sauren alkoholischen Lösungen haben eine prachtvolle Purpurfarbe, die bei Zusatz von grösseren Säuremengen violettblau wird. Die alkalischen Lösungen sind ebenfalls, wenigstens bei nicht zu grossem Alkaligehalte, von einer schön roten Farbe.

Spektrum des Hämatoporphyrins.

Eine von Salzsäure oder Schwefelsäure saure, alkoholische Hämatoporphyrinlösung zeigt zwei Absorptionsstreifen, von denen der eine, welcher schwächer und weniger breit ist, zwischen *C* und *D*, nahe an *D* gelegen ist. Der zweite, welcher viel dunkler, schärfer und breiter als jener ist, liegt etwa in der Mitte zwischen *D* und *E*. Von diesem Streifen erstreckt sich rotwärts eine Absorption, die mit einem dunkleren Rande endet, welcher als ein dritter Streifen zwischen den beiden anderen aufgefasst werden kann.

Eine verdünnte alkalische Lösung zeigt vier Streifen, einen zwischen *C* und *D*, einen zweiten breiteren um *D* herum mit dem grössten Teile zwischen *D* und *E*, einen dritten, zwischen *D* und *E* fast an *E* und endlich einen vierten, breiten und dunklen Streifen zwischen *b* und *F*. Nach Zusatz von alkalischer Chlorzinklösung verändert sich das Spektrum mehr oder weniger rasch[3]) und zuletzt erhält man ein Spektrum mit nur zwei Streifen, den einen um *D* herum und den anderen zwischen *D* und *E*. Schüttelt man eine saure Hämatoporphyrinlösung mit Chloroform, so nimmt dieses einen Teil des Farbstoffes auf und die Chloroformlösung zeigt oft ein fünfbandiges Spektrum mit

1) Vergl. Fussnote 1, S. 166.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.
3) Vergl. HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **3** und GARROD, Journ. of Physiol. **13**.

zwei Streifen zwischen *C* und *D*. Die Lage der Hämatoporphyrinstreifen im Spektrum wechselt je nach verschiedener Darstellungsweise und anderen Verhältnissen so, dass sie nicht immer denselben Wellenlängen entspricht.

Bezüglich der Darstellung des Hämatoporphyrins wird auf das Handbuch von HOPPE-SEYLER-THIERFELDER 7. Aufl. und auf die in den Fussnoten zitierten Originalarbeiten hingewiesen.

Hämatinogen nennt E. FREUND[1]) einen eisenhaltigen Farbstoff, den er durch vorsichtige Extraktion von Blut mit salzsäurehaltigem Alkohol erhielt. Es steht in naher Beziehung zu dem Hämatin, ist noch nicht hinreichend charakterisiert, wird aber nicht als ein Spaltungsprodukt betrachtet.

Hämatoidin hat VIRCHOW einen in orangefarbigen rhombischen Tafeln kristallisierenden Farbstoff genannt, welcher in alten Blutextravasaten vorkommt und dessen Ursprung aus dem Blutfarbstoffe sichergestellt zu sein scheint (LANGHANS, CORDUA, QUINCKE u. a.[2]). Eine Lösung von Hämatoidin zeigt keinen Absorptionsstreifen, sondern nur eine starke Absorption von Violett bis Grün (EWALD)[3]). Nach den meisten Forschern soll das Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe Bilirubin identisch sein. Mit dem kristallisierenden Lutein aus den Corpora lutea der Kuhovarien ist es dagegen nicht identisch (PICCOLO und LIEBEN[4]) KÜHNE und EWALD). Hämatoidin.

Zum Nachweise der oben geschilderten verschiedenen Blutfarbstoffe ist das Spektroskop das einzige, ganz zuverlässige Hilfsmittel. Handelt es sich nur um den Nachweis von Blut im allgemeinen, gleichgültig ob der Farbstoff als Hämoglobin, Methämoglobin oder Hämatin vorhanden ist, so liefert die Darstellung von Häminkristallen, bei positivem Erfolge, einen absolut entscheidenden Beweis. Bezüglich des näheren Verfahrens zum Nachweise von Blut in gerichtlich-chemischen Fällen muss übrigens auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden, und es dürfte genügend sein, hier nur die Hauptzüge der Untersuchung anzuführen. Nachweis von Blut und Blutfarbstoffen.

Sollen Flecken auf Kleidern, Leinwand, Holz usw. auf die Gegenwart von Blut untersucht werden, so ist es, wenn tunlich, am einfachsten, von dem Flecken so viel als möglich abzukratzen oder abzuschaben, mit Kochsalz zu zerreiben und dann hiermit die Häminprobe anzustellen. Bei positivem Erfolge ist die Anwesenheit von Blut nicht zu bezweifeln. Kann auf die obengenannte Weise keine nennenswerte Menge Material erhalten werden, so laugt man den Flecken mit einigen Tropfen Wasser in einem Uhrgläschen aus. Wird hierbei eine gefärbte Lösung erhalten, so entfernt man, so weit tunlich, Fasern, Holzspäne und dergleichen und lässt die Lösung in einem Uhrglase eintrocknen. Der eingetrocknete Rückstand kann teils mit dem Spektroskope direkt geprüft werden und teils kann man ihn zur Darstellung von Häminkristallen verwenden. Er eignet sich auch gut, nach vorgängiger Alkalibehandlung und Zusatz von reduzierender Substanz, zum Nachweise von Hämochromogen in alkalischer Lösung. Gerichtlich-chemischer Nachweis von Blut.

Erhält man nach dem Auslaugen mit Wasser keine gefärbte Lösung, oder sitzen die Flecken auf rostigem Eisen, so laugt man mit einer schwachen Alkali-

1) Wien. klin. Wochenschr. 1903.

2) Eine reichhaltige Literaturübersicht über das Hämatoidin findet man bei STADELMANN: Der Ikterus etc. Stuttgart 1891, S. 3 u. 45.

3) Zeitschr. f. Biologie 22. S. 475.

4) Zitiert nach GORUP-BESANEZ: Lehrbuch d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878.

lauge (5 p. m.) aus. Bei Gegenwart von Blut gibt diese Lösung nach der Neutralisation mit Salzsäure beim Eintrocknen einen Rückstand, welcher mit Eisessig Häminkristalle geben kann. Ein anderer Teil der alkalischen Lösung zeigt nach Zusatz von der STOKESschen Reduktionsflüssigkeit die Absorptionsstreifen des Hämochromogens in alkalischer Lösung.

Bestimmungsmethoden.

Zur quantitativen Bestimmung der Blutfarbstoffe sind verschiedene, teils chemische und teils physikalische Methoden vorgeschlagen worden.

Unter den chemischen Methoden ist besonders zu nennen die Einäscherung des Blutes mit der Bestimmung des Eisengehaltes, aus welchem dann die Hämoglobinmenge berechnet wird. In neuerer Zeit hat A. JOLLES[1]) eine hierauf basierende Methode zu klinischen Zwecken ausgearbeitet.

Die physikalischen Methoden bestehen entweder in einer kolorimetrischen oder einer spektroskopischen Untersuchung.

Das Prinzip der *kolorimetrischen Methode* von HOPPE-SEYLER besteht darin, dass eine abgemessene Menge Blut mit genau abgemessenen Mengen Wasser verdünnt wird, bis die verdünnte Blutlösung dieselbe Farbe wie eine reine Oxyhämoglobinlösung von bekannter Stärke angenommen hat. Aus dem Grade der Verdünnung lässt sich dann der Farbstoffgehalt des unverdünnten Blutes berechnen. Zu der kolorimetrischen Prüfung benutzte man ursprünglich Glasgefässe mit planparallelen Wandungen und einer Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke (Hämatinometer von HOPPE-SEYLER); noch vorteilhafter ist aber die s. g. kolorimetrische Doppelpipette von HOPPE-SEYLER. Von GIACOSA und ZANGERMEISTER[2]) sind andere gute Apparate konstruiert worden. Statt einer Oxyhämoglobinlösung verwendet man nunmehr allgemein als Vergleichsflüssigkeit eine Kohlenoxydhämoglobinlösung, die mehrere Jahre unverändert aufbewahrt werden kann. Die Blutlösung wird in diesem Falle ebenfalls mit Kohlenoxyd gesättigt[3]).

Kolorimetrische Methode.

Die quantitative Bestimmung des Blutfarbstoffes mittelst des Spektroskopes kann auf verschiedene Weise geschehen, wird aber nunmehr wohl ausschliesslich nach der *spektrophotometrischen Methode*, welche überhaupt die zuverlässigste von allen zu sein scheint, ausgeführt. Diese Methode basiert darauf, dass der Extinktionskoeffizient einer gefärbten Flüssigkeit für einen bestimmten Spektralbezirk der Konzentration direkt proportional ist, so dass also $C : E = C_1 : E_1$, wenn C und C_1 verschiedene Konzentrationen und E und E_1 die entsprechenden Extinktionskoeffizienten bezeichnen. Aus der Gleichung $\frac{C}{E} = \frac{C_1}{E_1}$ folgt also, dass für einen und denselben Farbstoff diese Relation, welche das „*Absorptionsverhältnis*“ genannt wird, eine konstante sein muss. Wird das Absorptionsverhältnis mit A, der gefundene Extinktionskoeffizient mit E und die Konzentration (der Gehalt an Farbstoff in Gm in 1 ccm) mit C bezeichnet, so ist also $C = A . E$.

Prinzip der Spektrophotometrie

Zur Bestimmung des Extinktionskoeffizienten, welcher dem negativen Logarithmus derjenigen Lichtstärke, welche nach der Passage des Lichtes durch eine absorbierende Flüssigkeitsschicht von 1 cm Dicke übrig bleibt, gleich ist,

1) PFLÜGERS Arch. **65**. Monatshefte f. Chem. **17**.

2) F. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; G. HOPPE-SEYLER, ebenda **21**; WINTERNITZ, ebenda: GIACOSA, MALYS Jahresber. **26**; ZANGERMEISTER, Zeitschr. f. Biologie **33**.

3) Vergl. hierüber HALDANE, Journ. of Physiol. **26**.

sind verschiedene Apparate von VIERORDT und HÜFNER[1]) konstruiert worden. Bezüglich derselben muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Der Kontrolle halber wird der Extinktionskoeffizient in zwei verschiedenen Spektralregionen bestimmt. HÜFNER hat hierzu gewählt: a) die Mittelregion zwischen den beiden Absorptionsbändern des Oxyhämoglobins, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 554 $\mu\mu$ und 565 $\mu\mu$ und b) die Gegend des zweiten Bandes, speziell das Intervall zwischen den Wellenlängen 531,5 $\mu\mu$ und 542,5 $\mu\mu$. Die Konstanten oder die Absorptionsverhältnisse für diese zwei Bezirke werden von HÜFNER mit A, bezw. A' bezeichnet. Vor der Bestimmung muss das Blut mit Wasser verdünnt werden, und wenn man das Verdünnungsverhältnis des Blutes mit V bezeichnet, wird also die Konzentration oder der Gehalt des unverdünnten Blutes an Farbstoff in 100 Teilen sein:

$$C = 100 . V . A . E \text{ und}$$
$$C = 100 . V . A' . E'.$$

Die Absorptionsverhältnisse oder die Konstanten in den zwei obengenannten Spektralbezirken sind für Oxyhämoglobin, Hämoglobin, Kohlenoxydhämoglobin und Methämoglobin folgende:

Spektrophotometrische Methode.

Oxyhämoglobin	$A_o = 0{,}002070$ und	$A'_o = 0{,}001312$
Hämoglobin	$A_r = 0{,}001354$ „	$A'_r = 0{,}001778$
Kohlenoxydhämoglobin . .	$A_c = 0{,}001383$ „	$A'_c = 0{,}001263$
Methämoglobin	$A_m = 0{,}002077$ „	$A'_m = 0{,}001754.$

Auch in Gemengen von zwei Blutfarbstoffen kann die Menge eines jeden nach dieser Methode bestimmt werden, was von besonderer Bedeutung für die Bestimmung der Menge des gleichzeitig anwesenden Oxyhämoglobins im Blute ist.

Zur Erleichterung solcher Bestimmungen dienen, von HÜFNER[2]) ausgearbeitete Tabellen, welche die in einer Lösung, welche gleichzeitig Oxyhämoglobin und einen anderen Blutfarbstoff (Hämoglobin, Methämoglobin oder Kohlenoxydhämoglobin) enthält, vorhandene Relation zwischen den zwei Farbstoffen und damit auch die absolute Menge eines jeden derselben zu berechnen gestattet.

Unter den vielen, für klinische Zwecke konstruierten Apparaten zur quantitativen Hämoglobinbestimmung sind besonders zu nennen das Hämometer von FLEISCHL, welches zahlreiche Modifikationen erfahren hat, und das Hämatoskop von HÉNOCQUE. Bezüglich dieser und anderer Apparate vergleiche man: v. JAKSCH, klinische Diagnostik innerer Krankheiten 4. Auflage 1896 und JAQUET. Korresp.-Blatt f. Schweiz. Ärzte 1897. GÄRTNER, Münchener Med. Wochenschr. 1901.

Farbstoffe niederer Tiere.

In dem Blute der Evertebraten sind ausser dem oft vorkommenden Hämoglobin mehrere andere Farbstoffe gefunden worden. Bei einigen Arachniden, Crustaceen, Gastropoden und Cephalopoden hat man einen, dem Hämoglobin analogen, kupferhaltigen, von FREDERICQ *Hämocyanin* genannten Stoff gefunden. Unter Aufnahme von locker gebundenem Sauerstoff geht dieser Stoff in blaues *Oxyhämocyanin* über und wird durch das Entweichen des Sauerstoffes wieder entfärbt. Nach HENZE bindet 1 g Hämocyanin etwa 0,4 ccm Sauerstoff. Es kristallisiert und hat nach ihm folgende Zusammensetzung C 53,66; H 7,33; N 16,09; S 0,86; Cu 0,38; O 21,67 p. c. Ein von LANKESTER *Chlorocruorin* genannter Farbstoff findet sich bei einigen Chætopoden. *Hämerythrin* hat KRUKENBERG einen, zuerst von SCHWALBE beobachteten, roten Farbstoff bei einigen Gephyreen genannt. Neben dem Hämocyanin findet sich in dem Blute einiger Crustaceen auch der im Tierreiche weit verbreitete rote Farbstoff *Tetronerythrin* (HALLIBURTON). *Echinochrom* hat MAC MUNN[3]) einen braunen, in der Perivisceralflüssigkeit einer Echinusart vorkommenden Farbstoff genannt.

Die *quantitative Zusammensetzung der roten Blutkörperchen*. Ihr Ge-

[1]) Man vergl. VIERORDT: Die Anwendung des Spektralapparates zu Photometrie etc. Tübingen 1873 und die Aufsätze von HÜFNER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; v. NOORDEN, ebenda **4**; OTTO, PFLÜGERS Arch. **31** u. **36**.

[2]) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

[3]) FREDERICQ, Extrait des Bulletins de l'Academie Roy. de Belgique. (2) **46**, 1878; LANKESTER, Journ. of Anat. and Physiol. **2** u. **4**; HENZE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; KRUKENBERG, Vergl. physiol. Stud. Reihe 1, Abt. **3**, Heidelberg 1880; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **6**; MAC MUNN, Quart. Journ. of Microsc. science 1885.

halt an Wasser schwankt in verschiedenen Blutsorten zwischen 570 und 644 p. m., mit einem entsprechenden Gehalte von 430 bezw. 356 p. m. festen Stoffen. Die Hauptmasse besteht aus Hämoglobin, gegen $^{8}/_{10}$—$^{9}/_{10}$ der Trockensubstanz (im Menschen- und Säugetierblute).

Nach den Analysen von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern[1]) sollen die roten Blutkörperchen auf je 1000 Teile Trockensubstanz enthalten.

Zusammensetzung der roten Blutkörperchen.

	Hämoglobin	Eiweiss	Lecithin	Cholesterin
Menschenblut	868—944	122—51	7,2—3,5	2,5
Hundeblut	865	126	5,9	3,6
Gänseblut	627	364	4,6	4,8
Schlangenblut	467	525	—	—

ABDERHALDEN fand für die Blutkörperchen der von ihm untersuchten Haussäugetiere folgende Zusammensetzung: Wasser 591,9—644,3; feste Stoffe 408,1—355,7; Hämoglobin 303,3—331,9, Eiweiss 5,32 (Hund) — 78,5 (Schaf), Cholesterin 0,388 (Pferd) — 3,593 (Schaf) und Lecithin 2,296 (Hund) — 4,855 p. m.

Von besonderem Interesse ist das verschiedene Verhältnis zwischen dem Hämoglobin und dem Eiweisse in den kernführenden und nicht kernhaltigen Blutkörperchen. Diese letzteren sind nämlich bedeutend reicher an Hämoglobin und ärmer an Eiweiss als jene.

Der Gehalt an Mineralstoffen ist bei verschiedenen Tierarten verschieden. Nach BUNGE und ABDERHALDEN enthalten die roten Blutkörperchen von Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron, welches dagegen in den Blutkörperchen von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze verhältnismässig reichlich vorkommt. Bei den fünf letztgenannten Tierarten war der Gehalt an Natron 2,135—2,856 p. m. Der Gehalt an Kali war 0,257 (Hund)—0,744 (Schaf) p. m. Beim Pferd, Schwein und Kaninchen war der Gehalt an Kali 3,326 (Pferd)—5,229 (Kaninchen) p. m. Beim Menschen sollen nach WANACH die Blutkörperchen etwa 5 mal soviel Kali als Natron, als Mittel 3,99 bezw. 0,75 p. m. enthalten. Die kernhaltigen Erythrocyten von Fröschen, Kröten und Schildkröten enthalten nach BOTTAZZI und CAPPELLI[2]) ebenfalls bedeutend mehr Kalium als Natrium. Kalk soll in den Blutkörperchen fehlen und Magnesia kommt nur in geringer Menge, 0,016 (Schaf)—0,150 (Schwein) p. m., vor. Die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Tiere enthalten Chlor, 0,460—1,949 (beides beim Pferde), meistens 1 bis gegen 2 p. m., und Phosphorsäure. Die Menge der anorganischen Phosphorsäure zeigt ebenfalls grosse Schwankungen 0,275 (Schaf)—1,916 (Pferd) p. m., sämtliche Zahlen auf die frischen, wasserhaltigen Blutkörperchen berechnet.

Mineralstoffe der Blutkörperchen.

Menge des Gerüstes und der Intrazellularflüssigkeit.

Durch quantitative Bestimmung der Quellung und Schrumpfung der Zellen unter dem Einflusse von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration oder von Serum verschiedener Verdünnung, hat HAMBURGER für sowohl Erythrocyten wie Leukocyten das prozentuale Verhältnis zwischen den zwei Hauptbestandteilen der Zellen (Gerüst und intrazellulärer Flüssigkeit)

1) Med. chem. Untersuch. S. 390 u. 393.

2) BUNGE, Zeitschr. f. Biologie **12** und ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**; WANACH, MALYS Jahresber. **18**, S. 88; BOTTAZI u. CAPPELLI, Arch. Ital. de Biologie **32**.

festzustellen versucht. Er fand das Volumen der Gerüstsubstanz für beide Blutkörperchenarten beim Pferde gleich 53—56,1 p. c. Für die roten Blutkörperchen war das fragliche Volumen: beim Kaninchen 48,7—51, beim Huhn 52,4—57,7 und beim Frosche 72—76,4 p. c. Gegen diese Bestimmungen sind indessen von anderer Seite (KOEPPE) Einwendungen erhoben worden [1]).

Die farblosen Blutkörperchen und die Blutplättchen.

Die **farblosen Blutkörperchen**, auch Leukocyten oder Lymphkörperchen genannt, welche bekanntlich von verschiedener Form und Grösse in der Blutflüssigkeit vorkommen, stellen im ruhenden Zustande kugelige Klümpchen eines klebrigen, stark lichtbrechenden, bewegungsfähigen, hüllenlosen Protoplasmas dar, in welchem nach Zusatz von Wasser oder Essigsäure 1—4 Kerne zu sehen sind. In dem Menschen- und Säugetierblute sind sie grösser als die roten Blutkörperchen. Sie haben auch ein niedrigeres spezifisches Gewicht als diese, bewegen sich in dem zirkulierenden Blute näher an der Gefässwand und bewegen sich auch langsamer. Farblose Blutkörperchen.

Die Zahl der farblosen Blutkörperchen schwankt bedeutend nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch unter verschiedenen physiologischen Verhältnissen. Als Mittel kommt auf 350—500 rote Blutkörperchen je ein farbloses. Nach den Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT [2]) und seinen Schülern sollen unmittelbar nach dem Entleeren des Blutes vor und während der Gerinnung Leukocyten massenhaft zu grunde gehen, so dass das entleerte Blut erheblich ärmer an solchen als das kreisende ist. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern geleugnet. Anzahl.

Vom histologischen Gesichtspunkte aus unterscheidet man bekanntlich verschiedene Arten von farblosen Blutkörperchen; in chemischer Hinsicht sind jedoch noch keine sicheren Unterschiede zwischen ihnen bekannt. Mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die Faserstoffgerinnung unterscheidet ALEX. SCHMIDT und seine Schüler zwischen solchen Leukocyten, welche bei der Gerinnung zu grunde gehen, und solchen, welche dabei nicht zerstört werden. Die letzteren geben mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimige Masse; die ersteren zeigen ein solches Verhalten nicht. Verschiedene Arten von Leukocyten.

Das Protoplasma der Leukocyten ist während des Lebens amöboider Bewegung fähig, welche teils Wanderungen der Zellen und teils die Aufnahme kleiner Körnchen oder Fremdkörperchen ins Innere derselben ermöglichen. Aus diesem Grunde hat man auch das Vorkommen von Myosin in ihnen angenommen, ohne indessen irgend welche Beweise hierfür liefern zu können. In den mit eiskaltem Wasser ausgewaschenen Leukocyten des Pferdeblutes glaubt ALEX. SCHMIDT *Serumglobulin* gefunden zu haben. Es geben ferner, wie oben gesagt, wenigstens gewisse Leukocyten mit Alkalien oder Kochsalzlösung eine schleimig aufquellende Masse, welche mit der in den Eiterzellen vorkommenden sog. hyalinen Substanz von ROVIDA identisch zu sein scheint. Bei dem Auslaugen Protoplasma der Leukocyten.

1) HAMBURGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1898; KOEPPE, ebenda 1899 u. 1900.
2) PFLÜGERS Arch. 11.

der Leukocyten mit Wasser hat man eine durch Essigsäure fällbare Proteinsubstanz erhalten, welche der Hauptbestandteil der Leukocyten zu sein scheint. Diese Substanz, welche in unzweifelhafter Beziehung zu der Blutgerinnung steht und welche unter verschiedenen Namen beschrieben worden ist (vergl. Kap. 5, S. 119), besteht wenigstens der Hauptsache nach aus Nukleoproteid. Die gewöhnliche Annahme, dass sie Nukleohiston sei, scheint nach neueren Untersuchungen von BANG [1]) kaum richtig zu sein und sie ist jedenfalls einer erneuerten Prüfung sehr bedürftig.

Leukocyten.

Glykogen ist, wie oben bemerkt, in den Leukocyten gefunden worden. Von den Leukocyten stammt wahrscheinlich das von HUPPERT, CZERNY, DASTRE [2]) und andere in Blut und Lymphe nachgewiesene Glykogen her. Die Bestandteile der Leukocyten sind im übrigen die schon im Kap. 5 besprochenen Bestandteile der Zellen überhaupt.

Die **Blutplättchen** (BIZZOZERO), Hämatoblasten (HAYEM), über deren Natur, präformiertes Vorkommen im Blute und physiologische Bedeutung man viel gestritten hat, sind blasse, farblose, klebrige Scheibchen von runder Form, welche im allgemeinen einen 2 bis 3 mal kleineren Durchmesser als die roten Blutkörperchen haben. Bei Anwendung der verschiedensten Reagenzien tritt eine Trennung der Blutplättchen in zwei Substanzen ein, die eine ist homogen und wenig lichtbrechend, die andere stark lichtbrechend und körnig. Die Blutplättchen kleben leicht zusammen und haften auch leicht Fremdkörpern an.

Blutplättchen

Nach den Untersuchungen von KOSSEL und LILIENFELD [3]) bestehen die Blutplättchen aus einer chemischen Verbindung zwischen Eiweiss und Nuklein. Dementsprechend werden sie auch von LILIENFELD *Nukleinplättchen* genannt und als Derivate des Zellkernes betrachtet. Dass die Blutplättchen in bestimmter Beziehung zu der Blutgerinnung stehen, scheint fast sicher zu sein, und nach LILIENFELD ist die Faserstoffgerinnung sogar eine Funktion des Zellkernes. Die Ansichten über diese Frage sind aber leider sehr divergierend.

III. Das Blut als ein Gemenge von Plasma und Blutkörperchen.

Das Blut als solches ist eine dicke, klebrige, heller oder dunkler rote, selbst in dünnen Schichten undurchsichtige Flüssigkeit von salzigem Geschmacke und schwachem, bei verschiedenen Tierarten verschiedenem Geruche. Nach Zu-

Blut.

---

1) J. BANG, Studier over Nukleoproteider. Kristiania 1902.

2) HUPPERT, Zentralbl. f. Physiol. **6**, S. 394; CZERNY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; DASTRE, Compt. rend. **120** und Arch. de Physiol. (5) **7**.

3) Bezüglich der Literatur über die Blutplättchen vergl. man: LILIENFELD, Hämatologische Untersuchungen. DU BOIS-REYMONDS Arch. 1892 und: Leukocyten und Blutgerinnung, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1892. Vergl. ferner MOSEN, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1893 und MALYS Jahresber. **30** u. **31**.

satz von Schwefelsäure zum Blute tritt der Geruch deutlicher hervor. Das spezifische Gewicht zeigt beim gesunden erwachsenen Menschen Schwankungen von 1,045 bis 1,075. Beim erwachsenen Manne beträgt es als Mittel etwa 1,058. Beim Weibe ist es etwas niedriger. Nach LLOYD JONES ist das spez. Gewicht am höchsten bei der Geburt, am niedrigsten dagegen bei Kindern bis zum zweiten Jahre und bei Schwangeren. Aus den Bestimmungen von LLOYD JONES, HAMMERSCHLAG[1]) und anderen Forschern geht es übrigens hervor, dass die bei gesunden Personen beobachteten, von dem Alter und dem Geschlechte abhängigen Schwankungen des spez. Gewichtes mit den Schwankungen der Hämoglobinmenge wesentlich zusammenfallen.

Spez. Gewicht.

Die Bestimmung des spez. Gewichtes wird am genauesten mit dem Pyknometer ausgeführt. Wenn es um kleine Blutmengen, wie für klinische Zwecke, sich handelt, so bedient man sich indessen gewöhnlich des folgenden, von HAMMERSCHLAG herrührenden Verfahrens. Man bereitet sich ein Gemenge von Chloroform und Benzol, von etwa dem spez. Gewichte 1,050, und bringt einen Tropfen des Blutes in dieses Gemenge hinein. Steigt der Tropfen, so wird Benzol, sinkt er, so wird dagegen Chloroform zugesetzt, bis der Tropfen in der Mischung gerade schwebt, und darauf wird das spez. Gewicht der Mischung durch ein Aräometer bestimmt. Die Methode ist allerdings nicht ganz genau; man muss rasch arbeiten, und es sind auch andere Kautelen nötig, bezüglich derer auf die Arbeiten von L. ZUNTZ und A. LEVY[2]) hingewiesen wird.

Bestimmung des spez. Gewichtes.

Die Reaktion des Blutes ist gegen Lackmus alkalisch. Der Gehalt des frischen, nicht defibrinierten Blutes an titrierbarem Alkali, als Na_2CO_3 berechnet, beträgt nach LOEWY beim Hunde, Pferde und Menschen bezw. 4,93, 4,43 und 5,95 p. m. Nach STRAUSS kann man für normales Menschenblut als Mittel etwa 4,3 p. m. Na_2CO_3 berechnen. Zahlen unter 3,3 p. m. wie über 5,3 p. m. sind nach ihm als pathologisch zu betrachten. v. JAKSCH fand beim Menschen einen Alkaligehalt von 3,38 bis 3,90 p. m. und BRANDENBURG 3 p. m. NaOH (= 3,98 p. m. Na_2CO_3). Die alkalische Reaktion nimmt ausserhalb des Körpers an Intensität ab und zwar um so schneller, je grösser die ursprüngliche Alkalescenz war. Dies rührt von einer in dem gelassenen Blute stattfindenden Säurebildung her, an welcher die roten Blutkörperchen in irgend einer Weise beteiligt zu sein scheinen. Nach starker Muskeltätigkeit soll die Alkalescenz angeblich abnehmen (PEIPER, COHNSTEIN) und ebenso nimmt sie nach anhaltender Einnahme von Säure ab (LASSAR, FREUDBERG[3]). Über die Alkalescenz des Blutes in Krankheiten liegen zahlreiche Untersuchungen vor; da man aber bisher keine allgemein als zuverlässig anerkannte Methode zur Bestimmung der Blutalkales-

Alkalescenz des Blutes.

1) LLOYD JONES, Journ. of Physiol. 8; HAMMERSCHLAG, Wien. klin. Wochenschr. 1890 und Zeitschr. f. klin. Med. **20**.

2) ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. **66**; LEVY, Proceed. Roy. Soc. **81**.

3) LOEWY, PFLÜGERS Arch. **58**, wo man auch Literaturhinweise findet. H. STRAUSS, Zeitschr. f. klin. Med. **30**; v. JAKSCH, ebenda **13**; PEIPER, VIRCHOWS Arch. **116**; COHNSTEIN, ebenda **130**; wo auch die Arbeiten anderer, wie MINKOWSKI, ZUNTZ und GEPPERT zitiert sind; FREUDBERG, ebenda **125** (Literaturangaben); vergl. auch WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; BRANDENBURG, Zeitschr. f. Klin.-Med. **45**.

cenz kennt, und da das Resultat wesentlich von der Wahl der Indikatoren abhängig ist, sind diese Untersuchungen, wie auch die über die physiologische Alkalescenz, einer weiteren Prüfung bedürftig[1]). Hierzu kommt noch, was aus dem oben über die Alkalescenzbestimmung im Blutserum Gesagten hervorgeht, dass man nur das titrierbare Alkali, nicht aber die wahre, durch Hydroxylionen bedingte Alkalescenz bestimmt hat.

Das Alkali des Blutes findet sich teils als alkalisch reagierende Salze, Karbonat und Phosphat, und teils als Verbindungen mit Eiweiss, bezw. Hämoglobin. Jenes Alkali wird oft als leicht diffusibles, dieses als nicht oder schwer diffusibles Alkali bezeichnet (vergl. oben S. 157). Die Menge des ersteren im normalen Menschenblute ist nach BRANDENBURG etwa $^1/_5$ von dem Gesamtalkali. Sowohl das leicht wie das schwer diffusible Alkali ist auf Blutkörperchen und Plasma verteilt und die Blutkörperchen sind, wie es scheint, reicher an schwer diffusiblem Alkali als das Plasma, bezw. Serum. Diese Verteilung kann indessen unter dem Einflusse von selbst sehr kleinen Säuremengen, auch Kohlensäure, und folglich auch, wie ZUNTZ, LOEWY und ZUNTZ, HAMBURGER, LIMBECK und GÜRBER[2]) gezeigt haben, unter dem Einflusse des respiratorischen Gaswechsels verändert werden. Durch die Einwirkung der Kohlensäure geben die Blutkörperchen einen Teil des an Eiweiss gebundenen Alkalis an das Serum ab, welches infolge hiervon stärker alkalisch wird. Das Gleichgewicht der osmotischen Spannung in den Blutkörperchen und im Serum wird hierdurch gestört; die Blutkörperchen quellen auf, indem sie Wasser aus dem Serum aufnehmen und das letztere wird hierdurch mehr konzentriert und reicher an Alkali, Eiweiss und Zucker. Unter dem Einflusse des Sauerstoffes nehmen die Blutkörperchen ihre ursprüngliche Form wieder an und die obigen Veränderungen gehen zurück. Dementsprechend sind auch die Blutkörperchen weniger bikonkav und von kleinerem Durchmesser im venösen als im arteriellen Blute (HAMBURGER).

Verteilung des Alkalis.

Blutkörperchen und Kohlensäure.

Die Farbe des Blutes ist rot, hell scharlachrot in den Arterien und dunkel blaurot in den Venen. Das sauerstofffreie Blut ist dichroitisch, in auffallendem Lichte dunkelrot, in durchfallendem grün. Der Blutfarbstoff findet sich in den Blutkörperchen. Das Blut ist aus diesem Grunde in dünnen Schichten undurchsichtig und verhält sich also als „Deckfarbe“. Wird auf irgend eine der obengenannten Weisen (vergl. S. 162) das Hämoglobin von

1) Über die Methoden der Alkalescenzbestimmung vergl. man, ausser den eben zitierten Autoren, v. JAKSCH, klin. Diagnostik; v. LIMBECK, Wien. med. Blätter **18**; WRIGHT, The Lancet 1897; BIERNACKI, Beiträge zur Pneumatologie etc., Zeitschr. f. klin. Med. **31** u. **32**; HAMBURGER, Eine Methode zur Trennung etc., DU BOIS-REYMONDS Arch. 1898. Vergl. auch MALYS Jahresber. **29**, **30**, **31**.

2) ZUNTZ in HERMANNS Handbuch der Physiol. **4**, Abt. 2. LOEWY u. ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. **58**; HAMBURGER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894 u. 1898 und Zeitschr. f. Biologie **28** u. **35**; v. LIMBECK, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**; GÜRBER, Sitzungsber. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg 1895.

dem Stroma getrennt und von der Blutflüssigkeit gelöst, so wird das Blut durchsichtig und verhält sich somit als „Lackfarbe". Es wird nun weniger Licht aus seinem Inneren heraus reflektiert, und das lackfarbene Blut ist deshalb in dickeren Schichten dunkler. Werden umgekehrt durch Zusatz von Salzlösung die Blutkörperchen zum Schrumpfen gebracht, so wird mehr Licht als vorher reflektiert und die Farbe erscheint heller. Ein grösserer Reichtum an roten Blutkörperchen macht das Blut dunkler, wogegen es durch Verdünnung mit Serum oder bei grossem Gehalte an farblosen Blutkörperchen heller wird. Die verschiedene Farbe des arteriellen und venösen Blutes rührt wesentlich von dem verschiedenen Gasgehalte dieser zwei Blutarten, bezw. von ihrem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin, her. Deckfarbe und Lackfarbe.

Die auffallendste Eigenschaft des Blutes besteht darin, dass es binnen mehr oder weniger kurzer Zeit, im allgemeinen aber sehr bald nach dem Aderlasse gerinnt. Verschiedene Blutarten gerinnen mit verschiedener Geschwindigkeit; in dem Menschenblute treten aber die ersten deutlichen Zeichen einer Gerinnung nach etwa 2—3 Minuten auf, und binnen 7—8 Minuten ist das Blut durch und durch in eine gallertähnliche Masse umgewandelt. Bei mehr langsamer Gerinnung gewinnen die roten Blutkörperchen Zeit, vor der Gerinnung mehr oder weniger stark nach unten zu sinken, und der Blutkuchen zeigt dann eine obere, mehr oder weniger mächtige, gelbgraue oder rötlich-graue, aus Faserstoff mit eingeschlossenen, hauptsächlich farblosen Blutkörperchen bestehende Schicht. Diese Schicht hat man Crusta inflammatoria oder phlogistica genannt, weil sie besonders bei inflammatorischen Prozessen beobachtet und als für solche charakteristisch angesehen worden ist. Diese Crusta oder „Speckhaut" ist indessen für keine besondere Krankheit charakteristisch und sie kommt überhaupt dann vor, wenn das Blut langsamer als sonst gerinnt oder die Blutkörperchen rascher als gewöhnlich heruntersinken. Eine Speckhaut beobachtet man deshalb auch oft in dem langsam gerinnenden Pferdeblute. Das Blut der Kapillaren soll gerinnungsunfähig sein. Gerinnung des Blutes. Speckhaut.

Die Gerinnung wird verzögert durch Abkühlen, durch Verminderung des Sauerstoff- und Vermehrung des Kohlensäuregehaltes, weshalb auch das venöse Blut und in noch höherem Grade das Erstickungsblut langsamer als das arterielle Blut gerinnt. Durch Zusatz von Säuren, Alkalien oder Ammoniak, selbst in geringen Mengen, von konzentrierten Lösungen neutraler Salze der Alkalien und alkalischen Erden, von Alkalioxalaten oder Fluoriden, ferner von Hühnereiweiss, Zucker- oder Gummilösung, Glyzerin und anderen Stoffen oder von viel Wasser, wie auch durch Auffangen des Blutes in Öl kann die Gerinnung verzögert oder verhindert werden. Durch einspritzen in das zirkulierende Blut von Albumoselösung oder Blutegelinfus, welch letzteres auch auf das eben gelassene Blut einwirkt, wie auch von Schlangengift und Toxinen kann die Gerinnung verhindert werden (vergl. S. 143.) Beschleunigt wird dagegen die Gerinnung durch Erhöhung der Temperatur, durch Berührung mit fremden Körpern, an welchen das Blut adhäriert, durch Umrühren oder Schlagen desselben, durch Luftzutritt, durch Ver- Verzögerte oder verhinderte Gerinnung.

dünnung mit kleinen Mengen Wasser, durch Zusatz von Platinmohr oder feingepulverter Kohle, Zusatz von lackfarbenem Blute, welches jedoch nicht durch den gelösten Blutfarbstoff, sondern durch die Stromata der Blutkörperchen wirkt, und ferner durch Zusatz von Lymphdrüsenleukocyten oder einem kochsalzhaltigen Wasserextrakte auf Lymphdrüsen, Hoden, Thymus und verschiedene andere Organe (DELEZENNE, WRIGHT, ARTHUS[1]) u. a.)

Beschleunigte Gerinnung.

Eine wichtige Frage ist die, warum das in den Gefässen kreisende Blut flüssig bleibt, während das gelassene Blut der Gerinnung rasch anheimfällt. Den Grund hierzu sucht man allgemein in dem Umstande, dass das letztere dem Einflusse der lebendigen, unverletzten Gefässwand entzogen wird. Für diese Ansicht sprechen auch die Beobachtungen mehrerer Forscher. Durch Beobachtungen von HEWSON, LISTER und FREDERICQ weiss man, dass wenn eine an zwei Stellen unterbundene, mit Blut gefüllte Vene herauspräpariert wird, das in ihr enthaltene Blut längere Zeit flüssig bleiben kann. BRÜCKE[2]) liess ein ausgeschnittenes, mit Blut gefülltes Schildkrötenherz bei 0 °C arbeiten und er fand das Blut nach mehreren Tagen ungeronnen. Das aus einem anderen Herzen entleerte, über Quecksilber aufgesammelte Blut gerann dagen rasch. In einem toten Herzen, wie auch in toten Blutgefässen gerinnt das Blut bald, und ebenso gerinnt es, wenn die Gefässwand durch pathologische Prozesse verändert worden ist.

Bedeutung der Gefässwand für das Flüssigbleiben des Blutes.

Welcher Art ist nun dieser, von der Gefässwand ausgehende Einfluss auf das Flüssigbleiben des kreisenden Blutes? FREUND hat gefunden, dass das Blut flüssig bleibt, wenn es durch eine gefettete Kanüle unter Öl oder in mit Vaselin ausgegossene Gefässe aufgefangen wird. Wird das in ein eingefettetes Gefäss aufgefangene Blut mit einem eingeölten Glasstabe geschlagen, so gerinnt es nicht, gerinnt aber rasch beim Schlagen mit einem uneingefetteten Glasstabe oder wenn es in ein nicht eingefettetes Gefäss gegossen wird. Die Nichtgerinnung des Blutes beim Auffangen desselben unter Öl ist später von HAYCRAFT und CARLIER bestätigt worden. FREUND fand durch weitere Versuche, dass die Austrocknung der obersten Blutschichten oder die Verunreinigung mit geringen Staubmengen sogar im Vaselingefäss die Gerinnung hervorrief. Nach FREUND[3]) ist es also das Vorhandensein von Adhäsion zwischen dem Blute oder, da das Blut an die normale Gefässwand Adhäsion zeigt (BENNO LEWY), wohl richtiger zwischen den Formelementen des Blutes und einer Fremdsubstanz — und als solche wirkt auch die krankhaft veränderte Gefässwand — welches den Anstoss zur Gerinnung gibt, während der Mangel an Adhäsion das Blut vor der Ge-

Bedeutung der Adhäsion für die Gerinnung.

1) DELEZENNE, Arch. of Physiol. (5) 8. WRIGHT Journ. of Physiol. 28. ARTHUS, Journ. de Physiol. et Pathol. 4.

2) HEWSONS Works, ed by GULLIVER, London 1896, zitiert nach GAMGEE. Text Book of physiol. Chemistry. 1. 1880. LISTER, zitiert nach GAMGEE ebenda. FREDERICQ, Recherches sur la constitution du plasma sanguin Gand 1878. BRÜCKE, VIRCHOWS Arch. 12.

3) FREUND, Wien. med. Jahrb. 1886. HAYCRAFT und CARLIER, Journ. of Anat. and Physiol. 22. BENNO LEWY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899. Supplbd.

rinnung schützt. Bei dieser Adhäsion der Formelemente des Blutes an irgend einem Fremdkörper dürften jene gewissen Veränderungen unterliegen, welche in einer bestimmten Beziehung zu der Gerinnung zu stehen scheinen.

Über die Art dieser Veränderungen gehen die Ansichten leider sehr auseinander. Nach ALEX. SCHMIDT[1]) und der Dorpaterschule findet bei der Gerinnung ein massenhafter Zerfall von weissen Blutkörperchen statt, und dabei sollen für die Faserstoffgerinnung wichtige Bestandteile derselben in das Plasma übergehen. Nach anderen Forschern ist dagegen das Wesentliche nicht ein Zerfall der weissen Blutkörperchen, sondern vielmehr ein Austritt von Bestandteilen aus den Zellen in das Plasma, ein Vorgang, der von LÖWIT[2]) als Plasmoschise bezeichnet worden ist. Inwieweit bei diesem Vorgange hauptsächlich der Zellenleib (GRIESBACH) oder die Kerne (LILIENFELD)[3]) beteiligt sind, bleibt vorläufig unentschieden, dass aber die Leukocyten in bestimmter Beziehung zu der Gerinnung stehen, scheint sicher festgestellt zu sein. Auch den Blutplättchen hat man eine grosse Bedeutung für die Gerinnung zugeschrieben, indem sie nach einigen Forschern (BIZZOZERO, LILIENFELD, SCHWALBE) dieselbe einleiten oder beschleunigen, nach anderen dagegen (PETRONE) verhindern sollen[4]).

Veränderungen der Leukocyten.

Eine ganz besondere Stellung zu dieser Frage hatte allerdings WOOLDRIDGE[5]) eingenommen, indem er nämlich den Formelementen nur eine sehr untergeordnete Bedeutung für die Gerinnung zuerkannte. Wie er gefunden hatte, kann nämlich ein Peptonplasma, welches durch Zentrifugieren von sämtlichen Formbestandteilen befreit worden ist, reichliche Mengen von Faserstoff liefern, wenn es nur nicht von einer, beim Abkühlen ausfallenden Substanz getrennt wird. Diese Substanz, welche von WOOLDRIDGE A-Fibrinogen genannt wurde, ist indessen allem Anscheine nach ein Nukleoproteid, welches nach der einstimmigen Ansicht mehrerer Forscher von den Formelementen des Blutes, sei es den Blutplättchen oder den Leukocyten, stammt, und die Erfahrungen WOOLDRIDGEs widersprechen also eigentlich nicht der allgemein akzeptierten Ansicht von der grossen Bedeutung der Formelemente des Blutes für die Gerinnung desselben.

Wooldridges Ansicht.

Über die Art derjenigen Stoffe, welche aus den Formelementen des Blutes vor und bei der Gerinnung austreten, sind die Ansichten ebenfalls sehr geteilt.

Nach ALEX. SCHMIDT enthalten die Leukocyten, wie die Zellen überhaupt, zwei Hauptgruppen von Bestandteilen, von denen die einen beschleunigend, die anderen dagegen verlangsamend oder hemmend auf die Gerinnung wirken. Jene

Alex. Schmidts Theorie.

1) PFLÜGERs Arch. **11**. Die Arbeiten ALEX. SCHMIDTs finden sich sonst im Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1861 u. 1862; PFLÜGERs Arch. **6**, **9**, **11**, **13**. Vergl. besonders ALEX. SCHMIDT: Zur Blutlehre. Leipzig 1892, wo auch die Arbeiten seiner Schüler referiert sind, und weitere Beiträge zur Blutlehre 1895.

2) Wien. Sitzungsber. **89** u. **90** und Prager med. Wochenschr. 1899. (Referiert in Zentralbl. f. d. med. Wissensch. **28** (1890). S. 265.)

3) GRIESBACH, PFLÜGERs Arch. **50** und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. Die Arbeiten von LILIENFELD sind folgende: Über Leukocyten und Blutgerinnung. Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. Nr. 11. 1892; Über den flüssigen Zustand des Blutes etc. ebenda Nr. 16. 1892 und: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung, ebenda Juli 1893. Vergl. ferner Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

4) Vergl. MALYs Jahresber. **31** S. 170. SCHWALBE, Unters. z. Blutgerinnung etc. Braunschweig 1900.

5) Die Gerinnung des Blutes (herausgegeben von M. v. FREY, Leipzig 1891).

können aus den Zellen mit Alkohol extrahiert werden, diese dagegen nicht. Das Blutplasma enthält nach SCHMIDT höchstens Spuren von Thrombin, enthält aber die Vorstufe desselben, das Prothrombin. Die gerinnungsbeschleunigenden Stoffe sind selbst weder Thrombin noch Prothrombin und sie wirken in der Weise, dass sie das Thrombin aus dem Prothrombin abspalten. Aus diesem Grunde werden sie von ALEX. SCHMIDT *zymoplastische Substanzen* genannt. Die Natur dieser Stoffe ist unbekannt und namentlich über ihre Beziehung zu den von anderen Forschern als zymoplastisch wirksam anerkannten Kalksalzen hat SCHMIDT keine Mitteilungen gemacht.

Theorie von Alex. Schmidt.

Die in Alkohol-Äther unlöslichen, gerinnungshemmenden Bestandteile der Zellen sind Proteide, die SCHMIDT Cytoglobin und Präglobulin genannt hat. Die gerinnungshemmende Wirkung dieser Stoffe kann durch Zusatz der zymoplastischen Substanzen aufgehoben werden, und bei der nun stattfindenden Gerinnung wird die Ausbeute an Fibrin bedeutend grösser als bei Abwesenheit der gerinnungshemmenden Proteide. Diese letzteren liefern also das stoffliche Material, aus welchem zuletzt der Faserstoff hervorgeht. Der Vorgang ist nach SCHMIDT hierbei folgender. Aus dem Präglobulin spaltet sich erst Serumglobulin und aus diesem letzteren darauf das Fibrinogen ab, aus welchem dann das Fibrin entsteht. Die Aufgabe des Thrombins soll zweierlei Art sein. Das Thrombin soll nämlich erst das Fibrinogen aus dem Paraglobulin abspalten und dann das Fibrinogen in Fibrin umsetzen. Die Annahme einer Fibrinogenabspaltung aus dem Paraglobulin ist indessen eine nicht hinreichend begründete, sehr unwahrscheinliche Annahme.

Theorie von Alex. Schmidt.

Während des Lebens ist nach SCHMIDT die gerinnungshemmende Wirkung der Zellen die vorherrschende, während ausserhalb des Körpers oder bei der Berührung mit Fremdkörpern die gerinnungsbeschleunigende Wirkung vorzugsweise zur Geltung kommt. Die Parenchymmassen der Organe und Gewebe, durch welche das Blut in den Kapillaren fliesst, sind nach im diejenigen mächtigen Zellenmassen, welche in erster Linie das Flüssigbleiben des Blutes bedingen.

Für die Ansicht, dass in den Formelementen des Blutes sowohl gerinnungshemmende wie gerinnungserregende Stoffe vorkommen, hat LILIENFELD weitere Beweise geliefert. Bezüglich der Natur dieser Stoffe weicht er indessen bedeutend von ALEX. SCHMIDT ab. Während nach dem letztgenannten Forscher die Gerinnungserreger in Alkohol lösliche Stoffe sind und die mit Alkohol erschöpften Proteide nur gerinnungshemmend wirken, soll nach LILIENFELD dagegen sowohl die gerinnungserregende als die gerinnungshemmende Substanz in einem Nukleoproteide, dem Nukleohiston, enthalten sein. Das Nukleohiston spaltet sich leicht in Leukonuklein und Histon, von denen jenes als Gerinnungserreger wirkt, während dieses sowohl intravaskulär, dem Blutgefässsystem einverleibt, als extravaskulär dem Blute seine Gerinnungsfähigkeit raubt. In das Blutgefässsystem gebracht, spaltet sich das Nukleohiston im Tierkörper in seine beiden Komponenten. Es ruft deshalb einerseits ausgedehnte Gerinnungen her-

Theorie von Lilienfeld.

vor und andererseits macht es den Rest des Blutes ungerinnbar. Diese Theorie entbehrt indessen, ebenso wie die von ALEX. SCHMIDT, einer hinreichend sicheren tatsächlichen Grundlage.

Schon vor längerer Zeit hat BRÜCKE gezeigt, dass der Faserstoff eine calciumphosphathaltige Asche liefert. Dass die Kalksalze die Gerinnung beschleunigen oder in fermentarmen Flüssigkeiten sogar hervorrufen können, ist eine durch die Untersuchungen von Verf., GREEN, RINGER und SAINSBURY seit längerer Zeit bekannte Tatsache; aber erst durch die wichtigen Untersuchungen von ARTHUS und PAGÈS ist die Notwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes oder Plasmas sicher bewiesen worden. Neuere Untersuchungen von SABBATANI[1]) zeigen auch die Notwendigkeit der Calciumsalze oder der freien Calciumionen, ohne dass hierdurch jedoch die Wirkungsweise des Calciums bei der Gerinnung aufgeklärt worden ist. Bedeutung der Kalksalze.

Nach einer früher allgemein akzeptierten, von ARTHUS und PAGÈS herrührenden Ansicht sollten die löslichen, durch Oxalat fällbaren Kalksalze notwendige Bedingnisse für die fermentative Umwandlung des Fibrinogens sein, indem nämlich das Thrombin bei Abwesenheit von löslichem Kalksalz unwirksam sein sollte. Diese Ansicht ist indessen, wie die Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT, PEKELHARING und Verf.[2]) gezeigt haben, unhaltbar. Das Thrombin wirkt nämlich sowohl bei Ab- wie bei Anwesenheit von fällbarem Kalksalz. Theorie von Arthus.

Die Theorie von LILIENFELD, der zufolge das Leukonukleïn aus dem Fibrinogen eine Proteinsubstanz, das *Thrombosin*, abspalten würde, welches darauf mit dem vorhandenen Kalke als eine unlösliche Verbindung, Thrombosinkalk (Fibrin), sich ausscheidet, ist ebenfalls, wie Verf., SCHÄFER und CRAMER[3]) gezeigt haben, unrichtig. Das Thrombosin LILIENFELDS ist nichts anderes als Fibrinogen, welches in kochsalzarmer oder -freier Lösung von einem Kalksalz gefällt wird. Theorie von Lilienfeld.

Nach PEKELHARING[4]) ist das Thrombin die Kalkverbindung des Prothrombins, und man könnte deshalb auch geneigt sein, das Wesen der Gerinnung in einer Überführung von Kalk auf das Fibrinogen und der Ausscheidung der unlöslichen Kalkverbindung, des Fibrins, zu suchen. Hiergegen kann man indessen unter anderem einwenden, dass man das Fibrin, wenn auch noch nicht absolut kalkfrei jedoch so arm an Kalk erhalten hat (Verf.)[5]), dass wenn der Kalk dem Fibrinmoleküle angehörte, das Fibrinmolekül mehr als zehnmal grösser als das Hämoglobinmolekül sein sollte, was nicht anzunehmen ist. Es spricht dies, wie viele andere Beobachtungen, entschieden dafür, dass der Kalk von dem Fibrinogen nur als Verunreinigung mit niedergerissen wird. Bedeutung der Kalksalze.

Wenn der Kalk also für die Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin bei Gegenwart von Thrombin ohne Bedeutung zu sein scheint, so widerspricht dies jedoch, wie oben bemerkt, nicht der Beobachtung von ARTHUS und PAGÈS von der Unentbehrlichkeit der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes und des

1) HAMMARSTEN, Nova Acta reg. Soc. Scient. Upsal. (3) **10** 1879. GREEN, Journ. of Physiol. 8; RINGER und SAINSBURY, ebenda **11** u. **12**; ARTHUS et PAGÈS und ARTHUS, vergl. Fussnote 4 S. 143 und HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; SABBATANI zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **16** S. 665.

2) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, wo die anderen Forscher zitiert sind.

3) HAMMARSTEN, l. c.; SCHÄFER, Journ. of Physiol. **17**; CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

4) Vergl. Fussnote 2 S. 147 und besonders VIRCHOW-Festschrift **1**. 1891.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

Plasmas. Es ist nämlich wohl möglich, dass die Kalksalze, wie PEKELHARING annimmt, notwendige Bedingnisse für die Umwandlung des Prothrombins in Thrombin sind.

Es fragt sich also demnächst, ob das Prothrombin in dem Plasma des zirkulierenden Blutes enthalten ist, oder ob es einer der Stoffe ist, welche vor der Gerinnung aus den Formelementen heraustreten. ALEX. SCHMIDT scheint der Ansicht gewesen zu sein, dass schon das zirkulierende Plasma das Prothrombin enthält; nach PEKELHARING ist dem aber nicht so. Das durch Blutegelinfus flüssig erhaltene Blutplasma gerinnt nicht nach Zusatz von Kalksalzen, wohl aber nach Zusatz von Prothrombinlösung. Von solchem Plasma werden ferner die Formelemente, vor allem die Blutplättchen, besonders gut konserviert, und es ist also nach PEKELHARING wahrscheinlich, dass das zirkulierende Plasma keine nennenswerten Mengen von Prothrombin enthält und dass dieser Stoff vor der Gerinnung aus den Formelementen heraustritt. Der Unterschied zwischen den Ansichten von SCHMIDT und PEKELHARING in diesem Punkte ist also folgender. Nach SCHMIDT sind es die zymoplastischen Substanzen, welche aus den Formelementen in das Plasma übertreten und das darin präformiert sich vorfindende Prothrombin umwandeln. Nach PEKELHARING ist es dagegen das Prothrombin, welches aus den Formelenten in das Plasma übertritt und durch die Kalksalze desselben zu Thrombin wird. Dass in dem Plasma des zirkulierenden Blutes kein Prothrombin enthalten ist, folgt auch daraus, dass das Fluor-Natriumplasma kein Prothrombin enthält (ARTHUS).

Entstehung des Thrombins im Plasma.

Es gibt also, wie man sieht, gegenwärtig keine allgemein akzeptierte und den tatsächlichen Beobachtungen völlig entsprechende Theorie der extravaskulären Blutgerinnung.

Intravaskuläre Gerinnung. Durch die Untersuchungen von ALEX SCHMIDT und seinen Schülern, wie auch von WOOLDRIDGE, WRIGHT[1]) u. a. weiss man, dass eine intravaskuläre Gerinnung durch intravenöse Injektion einer reichlichen Menge Thrombinlösung, wie auch durch Injektion von Leukocyten oder von Gewebefibrinogen (unreinem Nukleoproteid) in das kreisende Blut zu stande kommen kann. Auch unter anderen Verhältnissen, wie nach Injektion von Schlangengift (MARTIN u. a.[2]), von einigen nach dem Prinzipe von GRIMAUX synthetisch dargestellten eiweissähnlichen Kolloidsubstanzen (HALLIBURTON und PICKERING[3]) und von vielen anderen Stoffen kann eine intravaskuläre Gerinnung auftreten. Wird von den genannten Stoffen zu wenig injiziert, so beobachtet man oft nur eine bedeutend herabgesetzte Gerinnungstendenz des Blutes. Nach WOOLDRIDGE kann man im allgemeinen behaupten, dass nach einem kurz dauernden Stadium gesteigerter Gerinnungsfähigkeit, welches zu totaler oder partieller intravaskulärer Gerinnung führen kann, ein zweites Stadium herabgesetzter oder aufgehobener

Intravaskuläre Gerinnung.

1) A Study of the intravascular Coagulation etc. Proceed. of the Roy. Irish. Acad. (3) 2; vergl. auch WRIGHT: Lecture on tissue or Cellfibrinogen, The Lancet 1892, und: On WOOLDRIDGES Method of producing immunity etc. British Medic. Journal. Sept. 1891.

2) Journ. of Physiol. 15.

3) Journ. of Physiol. 18.

Gerinnungsfähigkeit des Blutes folgt. Jenes Stadium wurde von WOOLDRIDGE als „positive“ und dieses als „negative Phase“ der Gerinnung bezeichnet. Diese Angaben sind von mehreren Forschern bestätigt worden.

Dass die positive Phase durch das reichlich eingeführte Thrombin, bezw. durch eine rasche und reichliche Bildung desselben zu stande kommt, liegt wohl am nächsten anzunehmen. Bei diesem Prozesse sind nach ALEX. SCHMIDT die alkohollöslichen zymoplastischen Substanzen wirksam, während man nach den Untersuchungen LILIENFELDS diese Wirkung dem aus dem Nukleohiston abgespaltenen Leukonuklein zuzuschreiben hätte. Nach WOOLDRIDGE ruft indessen sein Gewebefibrinogen keine intravaskuläre Gerinnung hervor, wenn es mit Alkohol von verunreinigenden Stoffen befreit worden ist, was mit den Angaben von ALEX. SCHMIDT stimmt. Positive Phase.

Die Entstehung der negativen Phase, welche besonders leicht ausser durch Albumosen durch verschiedene Stoffe wie Organextrakte, Aalserum, Enzyme, Bakterientoxine, Schlangengifte u. a. hervorgerufen werden kann, hat man ebenfalls in verschiedener Weise zu erklären versucht. LILIENFELD suchte die Ursache in einer Abspaltung von gerinnungshemmendem Histon aus dem Nukleohiston. Die gerinnungshemmende Wirkung des Histons ist in der Tat auch bewiesen, nicht aber die Abspaltung von solchem bei dem fraglichen Prozesse. Nach WRIGHT und PEKELHARING sollte die gerinnungshemmende Substanz Albumose sein, die bei der Zersetzung des injizierten Nukleoproteides entsteht. Gegen diese Ansicht spricht aber der Umstand, dass andere Forscher, wie HALLIBURTON und BRODIE[1]), keine Albumose im Blute oder Harne unter diesen Verhältnissen nachweisen konnten. Gegen die Annahme von einem direkt hemmend wirkenden Zersetzungsprodukte des injizierten Nukleoproteides spricht übrigens die gerinnungshemmende Wirkung der giftigen Substanz des Schlangenblutes, die kein Nukleoproteid sein soll, wie auch die Wirkungsweise der Albumosen selbst. Negative Phase.

Nach den von vielen Seiten bestätigten und erweiterten Beobachtungen von FANO und SCHMIDT-MÜLHEIM[2]) kann das Blut eines Tieres nach Injektion von einer genügenden Albumosemenge gerinnungsunfähig werden, gewinnt aber nacheiniger Zeit die Gerinnungsfähigkeit wieder. Eine neue Albumoseinjektion ist nun, wenn nicht zu lange Zeit verflossen ist, unwirksam, und das Tier ist also gegen eine solche immun geworden. Diese Wirkung auf die Gerinnung rührt indessen, wie PICK und SPIRO zeigten, nicht von der Albumose selbst, sondern von einer verunreinigenden Substanz, dem Peptozym, her. Man kann auch aus einigen Eiweissstoffen peptozymfreie, auf die Gerinnung nicht wirkende Albumosen gewinnen, während man umgekehrt aus mehreren Organen Peptozym ohne Beimengung von Albumosen oder Peptonen erhalten kann. Gerinnungshemmende Substanzen können, wie CONRADI[3]) fand, auch bei der Autolyse von Peptozym und Albumosewirkung.

[1]) WRIGHT l. c.; LILIENFELD l. c.; PEKELHARING l. c.; HALLIBURTON u. BRODIE, Journ. of Physiol. **17**.

[2]) FANO, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1881; SCHMIDT-MÜLHEIM, ebenda 1880.

[3]) PICK u. SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; CONRADI, HOFMEISTERS Beitr. I.

Organen entstehen; sie sind aber offenbar anderer Art als das Peptozym, welches zum Unterschied von jenen auf das Blut in vitro unwirksam ist und nur nach Einführung in die Blutbahn gerinnungshemmend wirkt.

Die Wirkungsweise des Albumosen, bezw. die der anderen gerinnungshemmenden Substanzen ist noch in Dunkel gehüllt, trotzdem eine grosse Menge Untersuchungen von GROSJEAN, LEDOUX, CONTEJEAN, DASTRE, FLORESCO, ATHANASIU, CARWALLO, GLEY, PACHON, NOLF, SPIRO und ELLINGER und anderen, in erster Linie aber von DELEZENNE[1]), vorliegen. Aus diesen Untersuchungen geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, dass die Leukocyten und die Leber für den Vorgang von grosser Bedeutung sind. Diejenige Ansicht, welche den Tatsachen am besten Rechnung trägt, scheint die von DELEZENNE zu sein. Nach ihm erklären sich die Tatsachen am einfachsten so, dass die fraglichen Stoffe eine Zerstörung von Leukocyten hervorrufen und dass dabei teils eine die Gerinnung befördernde und teils eine dieselbe hemmende Substanz frei wird. Die erstere wird durch die Leber zerstört und hierdurch kommt die Wirkung der hemmenden Substanz zur Geltung.

Wirkungsweise der Albumosen.

Über die Gerinnung des Blutes bei Evertebraten liegen neuere Untersuchungen von DUCCESCHI und von L. LOEB[2]) vor.

Die *Gase des Blutes* sollen in dem Kap. 17 (Über die Respiration) abgehandelt werden.

IV. Die quantitative Zusammensetzung des Blutes.

Die quantitative Blutanalyse kann nicht das Blut als Ganzes allein gelten. Sie muss einerseits das Verhältnis von Plasma und Blutkörperchen zueinander und andererseits auch die Zusammensetzung eines jeden dieser zwei Hauptbestandteile für sich zu ermitteln haben. Die Schwierigkeiten, welche einer solchen Aufgabe im Wege stehen, sind besonders mit Rücksicht auf das lebende, noch nicht geronnene Blut nicht überwunden worden. Da nun weiter die Zusammensetzung des Blutes nicht nur in verschiedenen Gefässbezirken, sondern auch in demselben Bezirke unter verschiedenen Umständen eine verschiedene sein kann, aus welchem Grunde auch eine Menge von Blutanalysen erforderlich sind, so dürfte es wohl kaum auffallend erscheinen, wenn unsere Kenntnis von der Zusammensetzung des Blutes noch verhältnismässig dürftig ist.

Quantitative Analysen.

1) GROSJEAN, Travaux du laboratoire de L. FREDERICQ **4**. Liége 1892; LEDOUX, ebenda **5**. 1896; NOLF, Bull. l'Acad. roy. de Belgique. 1902; SPIRO u. ELLINGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**. Die Arbeiten der genannten französischen Forscher findet man in Compt. rend. soc. biol. **46**, **47**, **48**, **50** u. **51** und Arch. d. Physiol. (5) **7**, **8**, **9**, **10**; vergl. besonders DELEZENNE, Arch. d. Physiol. (5) **10**; Compt. rend. soc. biol. **51** und Compt. rend. **130**.

2) DUCCESCHI, HOFMEISTERS Beitr. **3**; LOEB, Biological Bulletin **4**, 1903.

Das relative Volumen der Blutkörperchen und des Serums im defibrinierten Blute kann man nach L. und M. BLEIBTREU [1]) nach verschiedenen Methoden ermitteln, wenn man defibriniertes Blut in verschiedenen Verhältnissen mit einer isotonischen Kochsalzlösung vermischt (jedoch so, dass auf ein Vol. Blut höchstens ein Vol. Kochsalzlösung kommt), die Blutkörperchen sich zum Boden senken lässt oder durch Zentrifugieren abtrennt und die darüber stehende klare Mischung von Serum und Kochsalzlösung abhebt. Die Methoden sind folgende:

Methode von Bleibtreu.

1. Man bestimmt nach KJELDAHLs Methode den Stickstoffgehalt in mindestens zwei solchen verschiedenen Mischungen von Serum und Kochsalzlösung, berechnet daraus durch Multiplikation mit 6,25 den entsprechenden Eiweissgehalt und findet dann das relative Volumen der Blutflüssigkeit x und damit auch das Volumen der körperlichen Elemente (1—x) nach folgender Gleichung:

$(e_1 - e_2)x = \frac{s_2}{b_2} e_2 - \frac{s_1}{b_1} e_1$. In dieser Gleichung bedeuten (für Mischungen 1 und 2) b_1 bezw. b_2 das zu der Mischung verwandte Blutvolumen, s_1 bezw. s_2 das Volumen der Kochsalzlösung und e_1 bezw. e_2 den Gehalt eines bestimmten Volumens jeder Mischung an Eiweiss.

2. Durch Bestimmungen mit dem Pyknometer ermittelt man das sp. Gewicht des Blutserums, der Kochsalzlösung und mindestens einer in der obigen Weise erhaltenen Mischung von Serum und Kochsalzlösung. Man findet in diesem Falle das relative Volumen des Serums x nach folgender Gleichung:

$x = \frac{s}{b} \cdot \frac{S - K}{S_0 - K}$. In dieser Gleichung bedeuten s und b die miteinander gemischten Volumina Salzlösung und Blut. S bedeutet das sp. Gewicht der nach Absetzen der Blutkörperchen gewonnenen Serum-Kochsalzlösung, S_0 das sp. Gewicht des Serums und K das der Kochsalzlösung.

Für das Pferdeblut können noch zwei andere, abgekürzte Methoden zur Anwendung kommen (vergl. das Original).

Gegen die obigen Methoden sind indessen von mehreren Forschern, wie EYKMAN, BIERNACKI und HEDIN [2]), wichtige Einwendungen erhoben worden, und der Wert dieser Methoden ist noch fraglich. Dasselbe gilt auch von einer anderen, von ST. BUGARSZKX und TANGL ausgearbeiteten und von STEWART bezüglich der Berechnungsweise etwas korrigierten Bestimmungsmethode, welche auf der verschiedenen elektrischen Leitfähigkeit des Blutes und des Plasmas basiert. STEWART [3]) hat auch zur Bestimmung der Volumina der Blutkörperchen und des Plasmas eine kolorimetrische Methode ausgearbeitet, die der Anwendung wert sein dürfte.

Der Hämatokrit.

Für klinische Zwecke hat man versucht, das relative Volumen der körperlichen Elemente des Blutes durch Anwendung einer kleinen, von BLIX konstruierten und von HEDIN näher beschriebenen und geprüften, *Hämatokrit* genannten Zentrifuge zu bestimmen. Eine abgemessene Menge Blut wird mit einer ebenfalls genau abgemessenen Menge, am besten dem gleichen Volumen, einer die Gerinnung verhindernden Flüssigkeit gemischt, die Mischung in die Röhren eingeführt und dann zentrifugiert. Nach HEDIN ist es am besten, das durch 1 p. m. Oxalat flüssig erhaltene Blut mit dem gleichen Volumen einer Lösung von 9 p. m. NaCl zu verdünnen. Nach beendetem Zentrifugieren liest man die Höhe der Blutkörperchenschicht in den gradierten Röhren ab und berechnet daraus das Volumen, welches die roten Blutkörperchen (richtiger die Blutkörperchenschicht) in 100 Vol. des fraglichen Blutes einnehmen. Durch

1) PFLÜGERs Arch. **51**, **55** u. **60**.

2) BIERNACKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; EYKMAN, PFLÜGERs Arch. **60**; HEDIN, ebenda und Skand. Arch. f. Physiol. **5**.

3) BUGARSZKY u. TANGL, Zentralbl. f. Physiol. **11**; STEWART, Journ. of Physiol. **24**.

vergleichende Zählungen haben HEDIN und DALAND gefunden, dass unter physiologischen Verhältnissen eine annähernd konstante Relation zwischen dem Volumen der Blutkörperchenschicht und der Anzahl der roten Blutkörperchen besteht, so dass man also aus dem Volumen diese Zahl berechnen kann. Dass eine solche Berechnung auch in Krankheiten, wenn nur die Grösse der roten Blutkörperchen nicht wesentlich von der Norm abweicht, zu annähernd richtigen Zahlen führen kann, hat DALAND[1]) gezeigt. Bei gewissen Krankheiten, wie z. B. bei der perniciösen Anämie, kann die Methode dagegen so fehlerhafte Resultate hinsichtlich der Anzahl der Blutkörperchen geben, dass sie nicht brauchbar wird.

Bei Bestimmungen des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Blutflüssigkeit dem Gewichte nach geht man gewöhnlich von den folgenden Erwägungen aus.

Bestimmung der Menge des Plasmas.

Findet sich in dem Blute irgend eine Substanz, welche dem Plasma ausschliesslich angehört und in den Blutkörperchen nicht vorkommt, so lässt sich der Gehalt des Blutes an Plasma berechnen, wenn man die Menge der fraglichen Substanz in 100 Teilen Plasma, bezw. Serum einerseits und in 100 Teilen Blut andererseits bestimmt. Bezeichnet man die Gewichtsmenge dieser Substanz in dem Plasma mit p und in dem Blute mit b, dann wird also die Menge x des Plasmas in 100 Teilen Blut: $x = \frac{100 . b}{p}$ sein.

Als solche Substanz, welche in dem Plasma allein vorkommen soll, ist von HOPPE-SEYLER das Fibrin, von BUNGE das Natrium (in gewissen Blutarten) und von OTTO[2]) der Zucker bezeichnet worden. Von diesen Substanzen ausgehend haben auch die genannten Forscher die Menge des Plasmas, bezw. der Blutkörperchen, dem Gewichte nach in verschiedenen Blutarten zu bestimmen versucht.

Analytische Methoden.

Eine andere, von HOPPE-SEYLER angegebene Methode besteht darin, dass man einerseits die Gesamtmenge Hämoglobin und Eiweiss in einer Blutportion und andererseits die Menge Hämoglobin und Eiweiss in den mit Kochsalzlösung durch Zentrifugieren genügend gewaschenen Blutkörperchen einer anderen, gleich grossen Portion desselben Blutes bestimmt. Die zwischen den bei diesen zwei Bestimmungen erhaltenen Zahlen sich vorfindende Differenz entspricht derjenigen Eiweissmenge, welche in dem Serum der ersten Blutportion enthalten war. Wird nun in einer besonderen Portion Serum desselben Blutes das Eiweiss bestimmt, so lässt sich leicht die Menge des Serums in dem Blute bestimmen. Die Brauchbarkeit dieser Methode ist durch Kontrollversuche mit Natriumbestimmungen von BUNGE bestätigt worden. Ist die Menge von Serum und Blutkörperchen in dem Blute bekannt, und bestimmt man dann die Menge der verschiedenen Blutbestandteile in dem Blutserum einerseits und dem Gesamtblute andererseits, so lässt sich die Verteilung dieser verschiedenen Blutbestandteile auf die zwei Hauptkomponenten, Blutkörperchen und Plasma, ermitteln. Nach den Methoden von HOPPE-SEYLER und BUNGE sind die Tierblutanalysen ABDERHALDENS[3]), die leider nicht alle in der Tabelle Platz finden können, ausgeführt worden.

---

1) HEDIN, Skand. Arch. f. Physiol. **2**, S. 134 u. 361 u. **5**; PFLÜGERS Arch. **60**: DALAND, Fortschritte d. Med. **9**.

2) HOPPE-SEYLER, Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse. 6. Aufl.; BUNGE, Zeitschr. f. Biologie **12**; OTTO, PFLÜGERS Arch. **35**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **25**.

	Schweineblut		Rinderblut		Pferdeblut		Hundeblut		Menschenblut (Mann)		Menschenblut (Weib)	
	Blutkörperchen 435,09	Serum 564,91	Blutkörperchen 325,5	Serum 674,5	Blutkörperchen 397,7	Serum 602,3	Blutkörperchen 442,8	Serum 577,2	Blutkörperchen 513,02	Serum 486,98	Blutkörperchen 396,24	Serum 603,76
Wasser	272,20	518,36	192,65	616,25	243,87	551,14	277,71	514,30	349,69	439,02	272,56	551,99
Feste Stoffe	162,89	46,54	132,85	58,249	153,84	51,15	165,10	42,89	163,33	47,96	123,68	51,77
Hämoglobin	142,2	—	103,10	—	125,8	—	145,6	—				
Eiweiss	8,35	38,26	20,89	48,901	20,05	42,65	2,36	34,05				
Zucker	—	0,684	—	0,708	—	0,90	—	0,74	Org. Stoffe 159,59	Org. Stoffe 43,82	Org. Stoffe 120,13	Org. Stoffe 46,70
Cholesterin	0,213	0,231	1,100	0,835	0,26	0,31	0,56	0,37				
Lecithin	1,504	0,805	1,220	1,129	1,93	1,05	1,02	0,98				
Fett	—	1,104	—	0,625	—	0,50	—	0,91				
Fettsäuren	0,027	0,448	—	—	0,02	0,36	—	0,70				
Phosphorsäure als Nuklein	0,0455	0,0123	0,0178	0,0089	0,05	0,01	0,05	0,01	Anorg. Stoffe 3,74	Anorg. Stoffe 4,14	Anorg. Stoffe 3,55	Anorg. Stoffe 5,07
Natron	—	2,401	0,7266	2,9084	—	2,62	1,27	2,39	0,24	1,66	0,65	1,92
Kali	2,157	0,152	0,2351	0,1719	1,32	0,15	0,11	0,14	1,59	0,15	1,41	0,20
Eisenoxyd	0,696	—	0,544	—	0,59	—	0,71	—	—	—	—	—
Kalk	—	0,0689	—	0,0805	—	0,07	—	0,06	—	—	—	—
Magnesia	0,0656	0,0233	0,0056	0,0300	0,04	0,03	0,03	0,03	—	—	—	—
Chlor	0,642	2,048	0,5901	2,4889	0,18	2,20	0,60	2,31	0,90	1,72	0,36	0,14
Phosphorsäure	0,8956	0,1114	0,2392	0,1646	0,98	0,15	0,67	0,14				
Anorg. P_2O_5	0,7194	0,0296	0,1140	0,0571	0,76	0,05	0,54	0,05				

Zusammensetzung des Blutes.

Die Analysen von Menschenblut sind vor längerer Zeit von C. SCHMIDT[1]) nach einer anderen Methode ausgeführt worden, die vielleicht ein wenig zu hohe Werte für die Gewichtsmenge der Blutkörperchen geliefert hat. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Blut.

Die Relation zwischen Blutkörperchen und Plasma kann, selbst bei derselben Tierart, unter verschiedenen Verhältnissen recht bedeutend wechseln. Bei Tieren hat man indessen in den meisten Fällen bedeutend mehr Plasma, bisweilen reichlich 2/3 von der Gewichtsmenge des Blutes, gefunden[2]). Für Menschenblut fand ARRONET als Mittel von neun Bestimmungen beim Manne 478,8 p. m. Blutkörperchen und 521,2 p. m. Serum in defibriniertem Blute. Beim Weibe fand SCHNEIDER[3]) bezw. 349,6 und 650,4 p. m.

Plasma und Blutkörperchen.

Der Zucker gehört, wie es scheint, nur dem Serum und nicht den Blutkörperchen an. Dasselbe gilt nach ABDERHALDEN für den Kalk, das Fett und vielleicht auch für die Fettsäuren. Die in dem normalen Blute etwa vorhandenen kleinen Spuren von Gallensäuren sollen dagegen nach CROFTAN[4]) in den Leukocyten enthalten sein. Die Verteilung der Alkalien auf Blutkörperchen und Plasma ist eine verschiedene, indem nämlich die Blutkörperchen vom Schwein, Pferd und Kaninchen kein Natron enthalten, die des Menschen reicher an Kalium und die von Rind, Schaf, Ziege, Hund und Katze bedeutend reicher an Natrium als an Kalium sind. Das Chlor kommt überall in grösserer Menge im Serum als in den Blutkörperchen vor. Das Jod ist nur im Serum enthalten, während das Eisen regelmässig fast ausschliesslich in den Formelementen, in erster Linie in den Erythrocyten vorkommt. Da die Nukleoproteide eisenhaltig sind, kommt immer etwas Eisen in den Leukocyten und Spuren von Eisen auch im Serum vor. Diese Mengen sind unter normalen Verhältnissen sehr klein, wogegen in Krankheiten die Relation zwischen Hämoglobineisen und anderem Bluteisen wie es scheint nicht unwesentlich sich ändern kann. In dem Blute sind auch Mangan sowie Spuren von Lithium, Kupfer, Blei, Silber und im Menstrualblute auch Arsen gefunden worden. Das Blut als Ganzes enthält in gewöhnlichen Fällen 770—820 p. m. Wasser mit 180—230 p. m. festen Stoffen; unter diesen sind 173—220 p. m. organische und 6—10 p. m. anorganische. Die organischen bestehen, mit Abzug von 6—12 p. m. Extraktivstoffen, aus Eiweiss und Hämoglobin. Der Gehalt des Blutes an diesem letztgenannten Stoffe ist beim Menschen 130—150 p. m. Bei Hund, Katze, Schwein und Pferd ist der Hämoglobingehalt etwa derselbe; im Blute von Rind, Stier, Schaf, Ziege und Kaninchen war er niedriger (ABDERHALDEN).

Zusammensetzung des Blutes.

Der Gehalt des Blutes an Zucker beträgt nach den meisten Angaben als Mittel 1—1,5 p. m. Er scheint von der Beschaffenheit der Nahrung fast un-

1) Zitiert und zum Teil umgerechnet nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. S. 345.

2) Vergl. SACHARJIN in HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 447; OTTO, PFLÜGERS Arch. **35**; BUNGE l. c.; L. u. M. BLEIBTREU, PFLÜGERS Arch. **51**.

3) ARRONET, MALYS Jahresber. **17**; SCHNEIDER, Zentralbl. f. Physiol. **5**, S. 362.

4) PFLÜGERS Arch. **90**.

abhängig zu sein. Nach Fütterung mit grossen Mengen Zucker oder Dextrin wurde indessen von BLEILE eine bedeutende Vermehrung des Zuckers beobachtet. Wenn der Zuckergehalt mehr als 3 p. m. beträgt, soll nach CL. BERNARD[1]) Zucker in den Harn übergehen und also eine Glykosurie auftreten. Eine Vermehrung des Zuckergehaltes soll, wie zuerst BERNARD beobachtete und FR. SCHENCK später bestätigte, nach Blutentziehungen stattfinden: nach HENRIQUES[2]) betrifft aber, wenigstens beim Hunde, die Vermehrung der Reduktionsfähigkeit nicht den Zucker, sondern hauptsächlich das Jekorin, welches nach demselben Forscher in höherem Grade als der Zucker die Reduktionsfähigkeit des normalen Blutes bedingen soll. Es ist übrigens schwer, den Wert der vielen Angaben über Zuckergehalt und Reduktionsfähigkeit des Blutes zu beurteilen, weil man meistens einen etwaigen Gehalt an Jekorin und gepaarten Glukuronsäuren unberücksichtigt gelassen hat oder nicht berücksichtigen konnte.

Zucker im Blute.

Die Menge des Harnstoffes, welch' letzterer nach SCHÖNDORFF gleichmässig auf Blutkörperchen und Plasma sich verteilt, ist nach Aufnahme von Nahrung grösser als im Hunger (GRÉHANT und QUINQUAUD, SCHÖNDORFF) und sie schwankt zwischen 0,2 und 1,5 p. m. Bei Hunden fand SCHÖNDORFF beim Hungern ein Minimum von 0,348 p. m. und im Stadium der höchsten Harnstoffbildung ein Maximum von 1,529 p. m. Wesentlich niedrigere Werte erhielt nach einer anderen, direkten, Methode GOTTLIEB der im Hunger 0,1 bis 0,2 und nach Fleischfütterung 0,28—0,56 p. m. fand. Beim Menschen fand v. JAKSCH[3]) für normales Blut 0,5—0,6 p. m. Die Menge des Harnstoffes soll im Fieber und überhaupt bei vermehrtem Eiweissumsatze und darauf beruhender vermehrter Harnstoffbildung etwas vermehrt sein. Eine weit bedeutendere Vermehrung der Harnstoffmenge im Blute kommt bei gehemmter Harnausscheidung, wie in der Cholera, auch der Cholera infantum, und bei Affektionen der Nieren und der Harnwege vor. Nach Unterbindung der Ureteren oder nach Exstirpation der Nieren bei Tieren findet eine Anhäufung von Harnstoff in dem Blute statt.

Harnstoff.

Das Blut enthält auch Spuren von Ammoniak. Nach HORODYNSKI, SALASKIN und ZALESKI[4]), welche nach der verbesserten Methode von NENCKI und ZALESKI arbeiteten, ist die Menge davon im arteriellen Hundeblute 0,41 mgm in 100 g Blut. Das Pfortaderblut ist nach denselben Forschern, trotz der gegenteiligen Angaben von BIEDL und WINTERBERG[5]), bedeutend, 3—4,5 mal

Ammoniak.

1) BLEILE, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1879; BERNARD, Leçons sur le diabète. Deutsch von POSNER 1878.

2) SCHENCK, PFLÜGERS Arch. **57**; HENRIQUES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; vergl. auch KOLISCH u. STEJSKAL, Wien. klin. Wochenschr. 1898.

3) GRÉHANT et QUINQUAUD, Journ. de l'anatomie et de la physiol. **20** und Compt. rend. **98**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **54** u. **63**; GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**; v. JAKSCH, LEYDEN-Festschr. I. 1901.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**, wo man auch die ältere Literatur findet.

5) PFLÜGERS Arch. **88**.

reicher daran als das Arterienblut. Das Blut von gesunden Menschen enthält nach WINTERBERG[1]) als Mittel 0,90 mgm in 100 ccm[2]). Die Menge der Harnsäure kann im Vogelblute 0,1 p. m. betragen (v. SCHRÖDER)[3]). Im Menschenblute hat man unter normalen Verhältnissen bisher nicht sicher Harnsäure nachweisen können, wogegen man sie im Blute bei Gicht, croupöser Pneumonie und in einigen anderen krankhaften Zuständen gefunden hat. Milchsäure wurde zuerst von SALOMON und dann von GAGLIO, BERLINERBLAU und IRISAWA im Menschenblute gefunden. Ihre Menge kann sehr bedeutend schwanken, BERLINERBLAU fand als Maximum 0,71 p. m. Im Hühnerblute fanden SAITO und KATSUYAMA[4]) als Mittel 0,269 p. m., nach Vergiftung mit Kohlenoxyd stieg aber die Menge auf 1,227 p. m.

Ammoniak im Blute.

Die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken und unter verschiedenen Verhältnissen.

Arterielles und venöses Blut.

Arterielles und *venöses Blut.* Der augenfälligste Unterschied dieser zwei Blutarten ist die, von einem verschiedenen Gasgehalte und einem verschiedenen Gehalte an Oxyhämoglobin und Hämoglobin herrührende verschiedene Farbe. Das arterielle Blut ist hellrot; das venöse ist dunkelrot, dichroitisch, in dünnen Schichten in durchfallendem Lichte grünlich. Das arterielle Blut gerinnt rascher als das venöse. Dieses letztere soll nach älteren Angaben, infolge der in den Kapillaren stattfindenden Transsudation, etwas ärmer an Wasser, aber reicher an Blutkörperchen und Hämoglobin als das arterielle Blut sein, was indessen von neueren Forschern geleugnet wird. Nach den Untersuchungen von KRÜGER[5]) und seinen Schülern ist der Gehalt an Trockensubstanz und Hämoglobin im Blute der Art. carotis und der Ven. jugularis (bei Katzen) der gleiche. Auch hinsichtlich des Fettgehaltes konnten RÖHMANN und MÜHSAM[6]) keinen Unterschied zwischen arteriellem und venösem Blut konstatieren.

Pfortader- und Lebervenenblut.

Pfortader- und *Lebervenenblut.* In Anbetracht der, im Verhältnis zu den gleichzeitig gebildeten kleinen Mengen Galle und Lymphe, in der Zeiteinheit durch die Leber zirkulierenden grossen Blutmenge kann man kaum hoffen, durch die chemische Analyse bestimmte Unterschiede in der Zusammensetzung des Pfortader- und des Lebervenenblutes sicher nachweisen zu können. Die Angaben über solche Unterschiede sind in der Tat auch widersprechend. Es hat also beispielsweise DROSDOFF mehr, OTTO dagegen weniger Hämoglobin in

1) Wien. klin. Wochenschr. 1897 und Zeitschr. f. klin. Med. **35**.

2) ASCOLI (PFLÜGERS Arch. **87**) hat eine Methode zur quantit. Bestimmung des Extraktivstickstoffes im Blute angegeben.

3) LUDWIG-Festschr. 1897.

4) IRISAWA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17** (ältere Literatur); SAITO u. KATSUYAMA, ebenda **32**.

5) Zeitschr. f. Biologie **26**. Hier finden sich auch die Literaturangaben über die Zusammensetzung des Blutes in verschiedenen Gefässbezirken.

6) PFLÜGERS Arch. **46**.

dem Lebervenen- als in dem Pfortaderblute gefunden. Nach KRÜGER ist der Hämoglobingehalt wie der Gehalt an festen Stoffen im Blute der zu- und abführenden Gefässe der Leber meistens nachweisbar verschieden, ohne dass indessen ein konstantes Verhältnis zu gunsten des einen oder anderen Gefässes sich feststellen lässt. Die streitige Frage von dem verschiedenen Zuckergehalte des Pfortader- und Lebervenenblutes soll in einem folgenden Kapitel (vergl. Kap. 8 über die Zuckerbildung in der Leber) abgehandelt werden. Nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit kann das Pfortaderblut nicht nur reicher an Glukose als sonst werden, sondern es kann auch Dextrin und andere Kohlehydrate enthalten (v. MEHRING, OTTO)[1]. Der Gehalt an Harnstoff soll nach GREHANT und QUINQUAUD[2]) in dem Lebervenenblute grösser als in anderem Blute sein. Über den Ammoniakgehalt vergl. man das oben S. 201 Gesagte.

Pfortader- und Lebervenenblut.

Das *Milzvenenblut* ist bedeutend reicher an Leukocyten als das Blut der *Milzarterie*. Die roten Blutkörperchen des Milzvenenblutes sind kleiner als die gewöhnlichen, weniger abgeplattet und zeigen eine grössere Resistenz gegen Wasser. Das Milzvenenblut soll angeblich reicher an Wasser, Faserstoff und Albumin als gewöhnliches Venenblut sein. Nach v. MIDDENDORFF ist es reicher an Hämoglobin als arterielles Blut. KRÜGER[3]) und seine Schüler fanden ebenfalls, dass das Blut der Vena lienalis meist hämoglobinreicher ist und mehr feste Stoffe als das arterielle Blut enthält; doch trafen sie auch das entgegengesetzte Verhalten an. Das Milzvenenblut soll langsam gerinnen.

Milzvenenblut.

Das *Drüsenvenenblut.* Das Blut kreist mit grösserer Geschwindigkeit durch eine Drüse während der Arbeit (Absonderung) als in der Ruhe, und das abfliessende, venöse Blut hat infolgedessen während der Arbeit eine mehr hellrote Farbe und einen grösseren Gehalt an Sauerstoff. Infolge der Absonderung wird auch das venöse Blut etwas ärmer an Wasser und reicher an festen Stoffen.

Drüsenblut.

Das *Muskelvenenblut* zeigt insoferne ein entgegengesetztes Verhalten, als es während der Arbeit infolge der dabei gesteigerten Sauerstoffaufnahme des Muskels und der noch mehr gesteigerten Kohlensäureproduktion eine dunklere, mehr venöse Beschaffenheit als in der Ruhe hat.

Muskelblut.

Das *Menstrualblut* soll, einer alten Angabe zufolge, gerinnungsunfähig sein. Diese Angabe ist jedoch irrig und die scheinbare Gerinnungsunfähigkeit rührt teils von einem Zurückhalten der Blutgerinnsel in der Gebärmutter und der Scheide, so dass nur flüssiges Cruor zeitweise entleert wird, und teils von einer die Gerinnung störenden Beimengung von Vaginalschleim her. Das Menstrualblut enthält nach GAUTIER und BOURCET Arsen und es soll auch reicher an Jod als anderes Blut sein (vergl. Blutserum S. 157).

Menstrualblut.

Das Blut verschiedener Geschlechter. Das Blut des Weibes gerinnt

---

1) DROSDOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; OTTO, MALYs Jahresber. **17**; v. MERING, DU BOIS-REYMONDs Arch. 1877, S. 412.

2) l. c.

3) v. MIDDENDORFF, Zentralbl. f. Physiol. **2**, S. 753; KRÜGER l. c.

etwas rascher, hat ein etwas niedrigeres spezifisches Gewicht, einen grösseren Gehalt an Wasser und einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als dasjenige des Mannes. Der Gehalt an Blutkörperchen und Hämoglobin ist etwas kleiner beim Weibe. Der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ist im Mittel 146 p. m. beim Manne und 133 p. m. beim Weibe.

Blut- verschiedener Geschlechter.

Bei *Schwangeren* hat NASSE eine Abnahme des spezifischen Gewichtes, bezw. eine Zunahme des Wassergehaltes bis gegen Ende des 8. Monats beobachtet. Von da an stieg das spezifische Gewicht wieder und bei der Geburt war es wieder normal. Die Faserstoffmenge soll etwas vermehrt sein (BECQUEREL und RODIER, NASSE). Die Zahl der Blutkörperchen scheint etwas abzunehmen. Bezüglich des Hämoglobingehaltes sind die Angaben etwas widersprechend. Bei trächtigen Schafen fand COHNSTEIN eine niedrigere Zahl von roten Blutkörperchen als bei nicht trächtigen. Dagegen waren bei jenen die roten Blutkörperchen grösser und der Gehalt des Blutes an Hämoglobin ebenfalls grösser. MÖLLENBERG [1]) fand in den allermeisten Fällen eine Zunahme des Hämoglobingehaltes bei Schwangeren in den letzten Monaten der Gravidität.

Blut Schwangerer.

Das Blut in den verschiedenen Lebensperioden. Dem mütterlichen Blute gegenüber ist das fötale und kindliche Blut in der Regel reicher sowohl an Erythrocyten wie an Hämoglobin. Der grösste prozentische Gehalt an Hämoglobin hat das Blut nach den übereinstimmenden Beobachtungen mehrerer Forscher wie COHNSTEIN und ZUNTZ, OTTO, WINTERNITZ, ABDERHALDEN, SCHWINGE u. a., unmittelbar oder sehr bald nach der Geburt, jedenfalls innerhalb der ersten Tage. Beim Menschen hat man 2—3 Tage nach der Geburt ein Maximum (200—210 p. m.) beobachtet, welches grösser als in irgend einer anderen Lebensperiode ist. Auf diesem Verhalten beruht auch der von mehreren Forschern beobachtete grössere Reichtum an festen Stoffen in dem Blute Neugeborener. Von diesem ersten Maximum sinkt der Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen allmählich zu einem Minimum von etwa 110 p. m. Hämoglobin herab, welches Minimum beim Menschen zwischen dem vierten und achten Jahre auftritt. Dann steigt der Hämoglobingehalt wieder, bis bei etwa 20 Jahren ein zweites Maximum von 137—150 p. m. erreicht wird. Auf dieser Höhe bleibt der Hämoglobingehalt nun bis gegen das 45. Jahr stehen und nimmt dann langsam und allmählich ab (LEICHTENSTERN, OTTO)[2]). Im höheren Alter soll nach älteren Angaben das Blut ärmer an Blutkörperchen und Albuminstoffen, aber reicher an Wasser und Salzen sein.

Gehalt an Hämoglobin in verschiedenen Altern.

Die Einwirkung der Ernährung auf das Blut. Bei vollständigem

1) NASSE, MALYS Jahresber. 7; BECQUEREL u. RODIER, Traité de chimie pathol. Paris 1854, S. 59; COHNSTEIN, PFLÜGERS Arch. 34, S. 233; MÖLLENBERG, MALYS Jahresber. 31, S. 185.

2) COHNSTEIN u. ZUNTZ, PFLÜGERS Arch. 34; WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; LEICHTENSTERN, Untersuch. über den Hämoglobingehalt des Blutes etc. Leipzig 1878; OTTO, MALYS Jahresber. 15 u. 17; ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34; SCHWINGE, PFLÜGERS Arch. 73 (Literatur).

Hungern findet in der Regel keine Verminderung der Menge der festen Blutbestandteile statt (PANUM u. a.). Der Gehalt an Hämoglobin ist wenigstens in der ersten Zeit ein wenig vermehrt (SUBBOTIN, OTTO, HERMANN und GROLL, LUCIANI und BUFALINI) und ebenso nimmt die Zahl der roten Blutkörperchen zu (WORM MÜLLER, BUNTZEN)[1], was zum Teil daher rühren kann, dass die Blutkörperchen weniger rasch als das Serum umgesetzt werden, zum Teil aber durch eine grössere Konzentration infolge Wasserverlust bedingt ist. Bei Kaninchen und in geringerem Grade bei Hunden fand POPEL, dass vollständige Abstinenz eine Tendenz zu steigendem sp. Gewicht des Blutes zur Folge hat. Der Gehalt des Blutes an Fett kann im Hunger aus dem Grunde etwas vermehrt werden, dass das letztere aus den Fettdepots aufgenommen und den verschiedenen Organen mit dem Blute zugeführt wird (N. SCHULZ, DADDI)[2]. Wirkung der Inanition.

Nach einer reichlichen Mahlzeit kann die relative Zahl der Blutkörperchen, je nachdem vorzugsweise eine Sekretion von Verdauungssäften oder eine Resorption von Ernährungsflüssigkeit stattfindet, vermehrt, bezw. vermindert werden (BUNTZEN, LEICHTENSTERN). Die Zahl der farblosen Blutkörperchen kann nach einer an Eiweiss reichen Mahlzeit bedeutend steigen, und nach einer fettreichen Mahlzeit wird das Plasma schon nach kurzer Zeit mehr oder weniger milchig weiss wie eine Fettemulsion. Die Beschaffenheit der Nahrung wirkt auch wesentlich auf den Hämoglobingehalt des Blutes ein. Das Blut der Pflanzenfresser ist im allgemeinen ärmer an Hämoglobin als dasjenige der Fleischfresser, und bei Hunden beobachtete SUBBOTIN bei einseitiger Fütterung mit kohlehydratreicher Nahrung ein Herabsinken des Hämoglobingehaltes von dem physiologischen Mittelwerte 137,5 p. m. zu 103,2—93,7 p. m. TSUBOI[3]) hat ebenfalls in Versuchen an Kaninchen und Hunden gefunden, dass bei unrichtiger Ernährungsweise mit Brot und Kartoffeln, wobei der Körper unter Abgabe von Eiweiss verhältnismässig viel Kohlehydrat erhält, der Hämoglobingehalt herabgesetzt und das Blut reicher an Wasser wird. Nach LEICHTENSTERN findet eine allmähliche Zunahme des Hämoglobingehaltes im Blute des Menschen bei Verbesserung der Nahrung statt, und nach demselben Forscher soll bei mageren Personen das Blut im allgemeinen etwas reicher an Hämoglobin als bei fetten desselben Alters sein. Einen grossen Einfluss auf die Anzahl und vor allem auf den Hämoglobingehalt der Blutkörperchen übt ein Zusatz von Eisensalzen zu der Nahrung aus. Wie die Eisensalze hierbei wirken ist streitig[4]). Dass Wirkung der Nahrung.

1) PANUM, VIRCHOWS Arch. **29**; SUBBOTIN, Zeitschr. f. Biologie **7**; OTTO l. c.; WORM MÜLLER, Transfusion und Plethora, Christiana 1875; BUNTZEN, vergl. MALYS Jahresber. **9**; HERMANN u. GROLL, PFLÜGERS Arch. **43**; LUCIANI u. BUFALINI, MALYS Jahresber. **12**.

2) POPEL, Arch. des scienc. biol. de St. Petersbourg **4**, S. 354; SCHULZ, PFLÜGERS Arch. **65**; DADDI, MALYS Jahresber. **30**.

3) SUBBOTIN l. c.; TSUBOI, Zeitschr. f. Biologie **44**.

4) Vergl. BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; HÄUSERMANN, ebenda **23**, wo man auch die Arbeiten von WOLTERING, GAULE, HALL, HOCHHAUS u. QUINCKE zitiert findet. (In derselben Arbeit findet man auch eine Tabelle über den Eisengehalt verschiedener Nahrungsmittel); KUNKEL, PFLÜGERS Arch. **61**; MACALLUM, Journ. of Physiol. **16**; ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Biologie **39**.

Wirkung des Eisens.

nicht allein das in organischen Verbindungen der Nahrung enthaltene Eisen, sondern auch Eisensalze und das medikamentöse Eisen überhaupt hierbei wirksam sind, scheint unzweifelhaft zu sein. Nach BUNGE und seinen Schülern wirken die Eisenpräparate indessen nur indirekt. Sie können nämlich den Schwefelwasserstoff im Darmkanale binden und dadurch das in resorptionsfähigen Proteinverbindungen der Nahrung enthaltene Eisen vor der Ausscheidung als Schwefeleisen schützen (BUNGE), oder sie können vielleicht durch Reizwirkung auf die blutbereitenden Organe wirksam sein (ABDERHALDEN).

Vermehrung der roten Blutkörperchen.

Eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen, eine wahre „Plethora polycythaemica“, findet nach Transfusion von Blut derselben Tierart statt. Nach Beobachtungen von PANUM und WORM MÜLLER[2]) wird in diesem Falle die Blutflüssigkeit rasch eliminiert und umgesetzt — das Wasser wird vorzugsweise durch die Nieren eliminiert und das Eiweiss wird zu Harnstoff etc. verbrannt — während die Blutkörperchen länger sich erhalten und eine Polycythämie also zu stande kommt. Eine relative Vermehrung der roten Blutkörperchen findet nach reichlichen Transsudationen aus dem Blute, wie in der Cholera und bei Herzfehlern mit bedeutenden Stauungen, statt. Eine Vermehrung der Anzahl der roten Blutkörperchen hat man auch unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes oder des Höhenklimas beobachtet. VIAULT hatte zuerst die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass bei in hochgelegenen Regionen lebenden Menschen und Tieren die Anzahl der roten Blutkörperchen eine sehr grosse ist. So hat nach ihm z. B. das Lama etwa 16 Millionen Blutkörperchen im cmm. Durch Beobachtungen an sich selbst und anderen Personen wie auch an Tieren fand VIAULT als ersten Effekt des Aufenthaltes in hochgelegenen Orten eine sehr bedeutende Zunahme der Anzahl der roten Blutkörperchen, bei ihm selbst von 5—8 Millionen. Eine ähnliche Vermehrung der roten Blutkörperchen wie auch eine Steigerung des Hämoglobingehaltes unter dem Einflusse des verminderten Luftdruckes ist dann von vielen anderen Forschern sowohl an Menschen wie an Tieren beobachtet worden.

Wirkung des Höhenklimas.

Wie aber die Vermehrung zu stande kommt, darüber ist man nicht einig. Dass die Blutkörperchenvermehrung nicht eine absolute, sondern nur eine relative ist, und dass es dementsprechend weder um eine Neubildung (VIAULT u. a.) noch um einen verminderten Untergang der Blutkörperchen sich handelt (FICK), wird von mehreren Forschern angenommen. Eine relative Vermehrung könnte aber ihrerseits in verschiedener Weise zu stande kommen. So hat man z. B. eine andere Verteilung der Blutkörperchen im Gefässsystem angenommen, indem nämlich in den Kapillaren, deren Blut meistens untersucht wird, mehr Blutkörperchen sich ansammeln würden (ZUNTZ); man hat ferner eine Eindickung des Blutes infolge vermehrter Verdunstung angenommen (GRAWITZ) und endlich hat man auch die Blutkörperchenvermehrung auf eine Verengerung des Gefässsystemes mit Auspressung von Plasma zurückgeführt (BUNGE, ABDERHALDEN)[2]).

Erklärungen der Blutkörperchenvermehrung

1) PANUM, VIRCHOWS Arch. **29**; WORM MÜLLER l. c.

2) Die einschlägige Literatur findet man bei ABDERHALDEN, Zeitschr. f. Biologie **43**; VAN VOORNVELD, PFLÜGERS Arch. **92**.

Eine Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt bei Anämie aus verschiedenen Ursachen vor. Jede grössere Blutung hat eine akute Anämie oder richtiger Oligämie zur Folge. Schon während der Blutung wird das rückständige Blut durch verminderte Se- und Exkretion wie auch durch eine reichliche Aufnahme von Parenchymflüssigkeit reicher an Wasser, etwas ärmer an Eiweiss und bedeutend ärmer an roten Blutkörperchen. Die Oligämie geht also bald in eine Hydrämie über. Der Gehalt an Eiweiss nimmt darnach allmählich wieder zu; aber die Neubildung der roten Blutkörperchen geht langsamer von statten und nach der Hydrämie folgt also eine Oligocythämie. Nach einiger Zeit ist die Zahl der roten Blutkörperchen wieder aufs Normale gestiegen; aber die Neubildung des Hämoglobins hält der Neubildung der Blutkörperchen nicht gleichen Schritt, und es kann also ein chlorotischer Zustand eintreten. Eine bedeutende Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen kommt auch bei chronischer Anämie und Chlorose vor; doch kann in solchen Fällen eine wesentliche Abnahme des Hämoglobingehaltes ohne eine wesentliche Abnahme der Zahl der Blutkörperchen vorkommen. Für die Chlorose als kennzeichnend betrachtet man auch allgemein eher eine Verminderung des Hämoglobingehaltes als eine verminderte Anzahl der roten Blutkörperchen. Die Angaben über die Blutveränderungen bei Anämie und Chlorose differieren übrigens recht wesentlich, und es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass LORRAIN SMITH (auf Grund seiner Bestimmungen der Sauerstoffkapazität und des Blutvolumens) als das für die Chlorose Wesentliche nicht eine absolute Verminderung des Hämoglobingehaltes, denn die totale Hämoglobinmenge kann normal sein, sondern nur eine relative Verminderung infolge einer bedeutenden Vermehrung des Blutplasmas und der gesamten Blutmenge annimmt[1]).

Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen.

Eine höchst bedeutende Abnahme der Anzahl der roten Blutkörperchen (auf 300000—400000 in 1 cmm) und Verminderung des Hämoglobingehaltes (auf $^1/_5$—$^1/_{10}$) kommt bei der perniciösen Anämie vor (HAYEM, LAACHE u. a.). Dagegen sollen dabei die einzelnen roten Blutkörperchen grösser und reicher an Hämoglobin als gewöhnlich sein. Nach HAYEM steht ihre Anzahl in einem umgekehrten Verhältnis zu ihrem Hämoglobingehalte. Ausserdem zeigen die roten Blutkörperchen bei perniciöser Anämie oft, aber nicht immer, diese eigentümlichen und ausserordentlichen Verschiedenheiten an Form und Grösse, welche von QUINCKE[2]) als *Poikilocytose* bezeichnet worden sind.

Perniciöse Anämie.

Die *Anzahl der Leukocyten* kann, wie oben genannt, unter physiologischen Verhältnissen, wie nach einer eiweissreichen Mahlzeit, vermehrt werden (physiologische Leukocytose). Unter pathologischen Verhältnissen kann eine hochgradige Leukocytose auftreten, und dies ist besonders der Fall in der

Leukocyten

[1]) Transact. Pathol. Soc. London **51**, 1900. Ausführliche Analysen vom chlorotischen Blute hat E. ERBEN, Zeitschr. f. klin. Med. **47** mitgeteilt.

[2]) LAACHE, Die Anämie, Christiania 1883, wo man auch die Literatur findet; QUINCKE, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **20** u. **25**. Eine ausführlichere chemische Analyse des Blutes hat ERBEN ausgeführt, Zeitschr. f. klin. Med. **40**.

Leukämie, welche durch einen sehr grossen Reichtum des Blutes an Leukocyten charakterisiert ist. Die Anzahl der Leukocyten ist in dieser Krankheit stark vermehrt und zwar nicht nur absolut, sondern auch im Verhältnisse zu der Anzahl der roten Blutkörperchen, welche in der Leukämie bedeutend vermindert ist. Das Blut der Leukämischen hat ein niedrigeres spezifisches Gewicht als das gewöhnliche (1,035—1,040) und eine hellere Farbe, als ob es mit Eiter vermischt wäre. Die Reaktion ist alkalisch, nach dem Tode aber oft sauer, wahrscheinlich von einer Zersetzung des oft bedeutend vermehrten Lecithins herrührend. Im leukämischen Blute hat man ferner flüchtige Fettsäuren, Milchsäure, Glyzerinphosphorsäure, grössere Mengen von Xanthinstoffen und sogen. CHARCOTsche Kristalle (vergl. den Samen, Kap. 13) gefunden. Das im Leichenblute Leukämischer gefundene Pepton (Albumose), welches nicht in dem frischen Blute vorkommt, ist nach ERBEN ein Verdauungsprodukt, welches durch ein von den Leukocyten stammendes, tryptisches Enzym sowie durch Spuren eines peptischen Enzymes gebildet wird. Diese Enzyme sind nach ERBEN im normalen Blute nicht vorhanden oder in ihm so fest gebunden, dass sie durch Absterben der Zellen nicht frei werden oder jedenfalls ihre Wirkung nicht entfalten können [1].

Leukämisches Blut.

Über die chemische Zusammensetzung des Blutes in Krankheiten liegen nur wenige ausführlichere Analysen, aber sonst eine grosse Menge von Untersuchungen vor. Da aber über die Zusammensetzung des Blutes bei gesunden Individuen nur wenige Analysen vorliegen, und da folglich die Schwankungen unter physiologischen Verhältnissen zu wenig bekannt sind, ist es schwer, aus den Analysen pathologischen Blutes bestimmte Schlüsse zu ziehen. Da hierzu kommt, dass die Fülle der einander leider nicht selten widersprechenden Angaben über die Zusammensetzung des Blutes kranker Menschen keine kürzere Übersicht gestattet, muss bezüglich der Veränderungen des Blutes bei Krankheiten auf grössere Werke hingewiesen werden.

Blut in Krankheiten.

Die **Menge des Blutes** ist zwar bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedenen Körperzuständen etwas schwankend; im allgemeinen wird aber die ganze Blutmenge bei Erwachsenen zu etwa $^1/_{13}$—$^1/_{14}$ und bei Neugeborenen zu etwa $^1/_{19}$ von dem Körpergewichte angeschlagen. HALDANE und LORRAIN SMITH [2], welche nach einer neuen Methode Bestimmungen der Blutmenge ausgeführt haben, fanden bei 14 Personen Schwankungen zwischen $^1/_{16}$ und $^1/_{30}$ des Körpergewichtes. Fette Individuen sind relativ blutärmer als magere. Während der Inanition nimmt die Blutmenge weniger rasch als das Körpergewicht ab (PANUM) [3] und sie kann deshalb auch verhältnismässig grösser bei hungernden als bei gut genährten Individuen sein.

Blutmenge.

Durch vorsichtige Aderlässe kann die Blutmenge ohne gefahrdrohende Symptome bedeutend vermindert werden. Ein Blutverlust bis zu $^1/_4$ der nor-

1) ERBEN, Zeitschr. f. Heilkunde **24**.
2) Journ. of Physiol. **25**.
3) VIRCHOWS Arch. **29**.

malen Blutmenge hat kein dauerndes Sinken des Blutdruckes in den Arterien zur Folge, weil nämlich die kleineren Arterien dabei durch Kontraktion der kleineren Blutmenge sich anpassen (WORM MÜLLER)[1]. Blutverluste bis zu $^1/_3$ der Blutmenge setzen dagegen den Blutdruck erheblich herab, und Erwachsenen kann ein Verlust von der halben Blutmenge lebensgefährlich werden. Je schneller die Blutung erfolgt, um so gefährlicher ist sie. Neugeborene sind gegen Blutverluste sehr empfindlich, und ebenso sind fette Personen, Greise und Schwächlinge gegen solche weniger widerstandsfähig. Frauen ertragen Blutverluste besser als Männer. Blutverluste.

Die Blutmenge kann auch durch Injektion von Blut derselben Tierart bedeutend vermehrt werden (PANUM, LANDOIS, WORM MÜLLER, PONFICK). Nach WORM MÜLLER kann sogar die normale Blutmenge bis zu 83 p. c. vermehrt werden, ohne dass ein abnormer Zustand oder ein dauernd erhöhter Blutdruck eintritt. Eine Vermehrung der Blutmenge bis zu 150 p. c. kann jedoch unter beträchtlichen Blutdruckschwankungen direkt das Leben gefährden (WORM MÜLLER). Wird durch Transfusion von Blut derselben Tierart die Blutmenge eines Tieres vermehrt, so findet eine reichlichere Lymphbildung statt. Das überschüssige Wasser wird durch den Harn ausgeschieden; und da das Eiweiss des Blutserums rasch zersetzt wird, während die roten Blutkörperchen weit langsamer zerfallen (TSCHIRJEW, FORSTER, PANUM, WORM MÜLLER)[2], kommt allmählich eine Polycythämie zu stande. Bluttransfusion.

Die Blutmenge der verschiedenen Organe hängt wesentlich von der Tätigkeit derselben ab. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel in einem Organe lebhafter als während der Ruhe, und der regere Stoffwechsel ist mit einem reichlicheren Blutzufluss verbunden. Während die Gesamtblutmenge des Körpers konstant bleibt, kann also die Blutverteilung in den verschiedenen Organen bei verschiedenen Gelegenheiten eine verschiedene sein. Im allgemeinen dürfte jedoch der Blutgehalt eines Organes einen ungefähren Massstab für den mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel in demselben abgeben können, und von diesem Gesichtspunkte aus dürfte es von Interesse sein, die Blutverteilung in den verschiedenen Organen und Organgruppen kennen zu lernen. Nach RANKE[3], dem wir besonders unsere Kenntnis von der Beziehung des Blutfüllungswechsels zum Tätigkeitswechsel der Organe zu verdanken haben, soll von der gesamten Blutmenge (beim Kaninchen) etwa $^1/_4$ auf sämtliche Muskeln in der Ruhe, $^1/_4$ auf das Herz und die grossen Blutgefässe, $^1/_4$ auf die Leber und $^1/_4$ auf sämtliche übrige Organe kommen. Blutverteilung der Organe.

1) Transfusion und Plethora. Christiania 1875.

2) PANUM, Nord. Med. Ark. **7**; VIRCHOWS Arch. **63**; LANDOIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875 und: Die Transfusion des Blutes, Leipzig 1875; WORM MÜLLER, Transfusion und Plethora; PONFICK, VIRCHOWS Arch. **62**; TSCHIRJEW, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig 1874, S. 292; FORSTER, Zeitschr. f. Biologie **11**; PANUM, VIRCHOWS Arch. **29**.

3) Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871.

Siebentes Kapitel.

Chylus, Lymphe, Transsudate und Exsudate.

I. Chylus und Lymphe.

Die Lymphe vermittelt den Austausch von Bestandteilen zwischen Blut und Geweben. Aus dem Blute treten in die Lymphe die zur Ernährung der Gewebe nötigen Stoffe über, während die Gewebe ihrerseits an die Lymphe Wasser, Salze und Stoffwechselprodukte abgeben. Die Lymphe stammt also teils von dem Blute und teils von den Geweben her. Vom Standpunkte rein theoretischer Erwägungen kann man folglich mit HEIDENHAIN je nach dem Ursprunge der Lymphe zwischen Blutlymphe und Gewebelymphe unterscheiden, wenn es auch noch nicht möglich ist, was der einen und was der anderen Quelle entströmt, zu sondern.

Ursprung der Lymphe.

In chemischer Hinsicht verhält sich die Lymphe wie das Plasma und sie enthält, wenigstens in der Hauptsache, qualitativ dieselben Stoffe wie dieses. Die Beobachtung von ASHER und BARBERA[1]), dass die Lymphe giftig wirkende Stoffwechselprodukte enthält, widerspricht einer solchen Behauptung nicht, indem nämlich nicht daran zu zweifeln ist, dass diese Produkte mit der Lymphe dem Blute zugeführt werden. Wenn das Blut nicht dieselben giftigen Wirkungen wie die Lymphe zeigt, kann dies an der starken Verdünnung, in welchen diese Stoffe im Blute vorhanden sind, liegen, und der Unterschied zwischen Blutplasma und Lymphe der grösseren Lymphstämme dürfte also wesentlich quantitativer Art sein. Dieser Unterschied besteht vor allem darin, dass die Lymphe ärmer an Eiweiss ist. Zwischen Lymphe und Chylus von nüchternen Tieren hat man bisher keinen wesentlichen chemischen Unterschied gefunden. Nach fettreicher Nahrung unterscheidet sich der Chylus dagegen von der Lymphe durch seinen Reichtum an äusserst fein verteiltem Fett, welches ihm ein milchähnliches Aussehen gibt und zu dem alten Namen „Milchsaft" Veranlassung gegeben hat.

Übereinstimmung zwischen Lymphe und Blutplasma.

Chylus und Lymphe enthalten wie das Plasma *Serumalbumin*, *Serum-*

1) Zeitschr. f. Biologie 36.

globuline, *Fibrinogen* und *Fibrinferment*. Besonders die zwei letztgenannten Stoffe finden sich jedoch nur in geringer Menge in diesen Säften, welche deshalb auch nur langsam („spontan") gerinnen und nur eine kleine Menge Fibrin geben. Wie andere, an Fibrinferment arme Flüssigkeiten gerinnen Chylus und Lymphe nicht auf einmal vollständig, sondern es treten in ihnen wiederholt neue Gerinnungen auf. Eiweissstoffe.

Die Extraktivstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. *Zucker* oder jedenfalls reduzierende Substanz kommt in etwa derselben Menge wie in dem Blutserum, aber in grösserer Menge als in dem Blute vor, was daher rührt, dass die Blutkörperchen keinen Zucker enthalten. Das in der Lymphe von DASTRE [1]) nachgewiesene Glykogen kommt, wie er gezeigt hat, nur in den Leukocyten vor. Wie das Blutplasma enthält auch die Lymphe nach RÖHMANN und BIAL ein diastatisches Enzym, und der Chylus eines verdauenden Hundes besitzt nach LÉPINE [2]) eine grosse glykolytische Fähigkeit. Der Gehalt an Harnstoff beträgt nach WURTZ [3]) bei verschiedenen Tieren 0,12—0,28 p. m. Die Mineralstoffe scheinen dieselben wie in dem Plasma zu sein. Extraktivstoffe und Enzyme.

Als Formelemente sind für Chylus und Lymphe gemeinsam: *Leukocyten* und *rote Blutkörperchen*. Der Chylus hat bei nüchternen Tieren das Aussehen der Lymphe. Nach fettreicher Nahrung ist er dagegen milchig trübe, teils von kleineren Fettkügelchen wie in der Milch, teils, und zwar hauptsächlich, von staubförmig fein verteiltem Fett. Die Natur des im Chylus vorhandenen *Fettes* hängt von der Art des Fettes in der Nahrung ab. Zum unverhältnismässig grössten Teile besteht es aus Neutralfett, und selbst nach Fütterung mit reichlichen Mengen freien Fettsäuren hat man im Chylus hauptsächlich Neutralfette mit nur kleinen Mengen Fettsäuren oder Seifen gefunden (MUNK) [4]). Das Fett des Chylus.

Die *Gase* des Chylus sind noch nicht untersucht worden, und bisher scheint man noch nicht die Gase einer völlig normalen menschlichen Lymphe untersucht zu haben. Die Gase der Hundelymphe enthalten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestehen aus 37,4—53,1 p. c. CO_2 und 1,6 p. c. N, bei 0^0 und 760 mm Hg-Druck berechnet. Die Hauptmasse der Kohlensäure in der Lymphe scheint fest chemisch gebunden zu sein. Vergleichende Analysen von Blut und Lymphe haben gezeigt, dass die Lymphe mehr Kohlensäure als das arterielle, aber weniger als das venöse Blut enthält. Die Tension der Kohlensäure ist nach PFLÜGER und STRASSBURG [5]) in der Lymphe geringer als in dem venösen aber grösser als in dem arteriellen Blute. Die Gase der Lymphe.

1) Compt. rend. de Soc. biol. **47** und Compt. rend. **120**; Arch. de physiol. (5) **7**.

2) RÖHMANN u. BIAL, PFLÜGERS Arch. **52**, **53** u. **55**; LÉPINE, Compt. rend. **110**.

3) Compt. rend. **49**.

4) VIRCHOWS Arch. **80** u. **123**. Bezüglich des Chylusfettes siehe ferner ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

5) HAMMARSTEN: Die Gase der Hundelymphe. Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. 1871; STRASSBURG, PFLÜGERS Arch. **6**.

Die quantitative Zusammensetzung des Chylus kann selbstverständlich nicht unbedeutend wechseln[1]). Die meisten der bisher ausgeführten Analysen beziehen sich ausserdem nur auf dasjenige Gemenge von Chylus und Lymphe, welches in dem Ductus thoracicus enthalten ist. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,007 und 1,043. Als Beispiele von der Zusammensetzung des Chylus von Menschen werden hier zwei Analysen mitgeteilt. Die erste ist von OWEN-REES am Chylus eines Hingerichteten und die zweite von HOPPE-SEYLER[2]) in einem Falle von Ruptur des Ductus thoracicus ausgeführt worden. In dem letzten Falle war der Faserstoff vorher abgeschieden. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

Zusammensetzung des Chylus.

	Nr. 1	Nr. 2.	
Wasser	904,8	940,72	Wasser
Feste Stoffe	95,2	59,28	Feste Stoffe
Fibrin	Spuren	—	
Albumin	70,8	36,67	Albumin
Fett	9,2	7,23	Fett
Übrige organische Stoffe	10,8	2,35	Seifen
		0,83	Lecithin
		1,32	Cholesterin
		3,63	Alkoholextraktstoffe
		0,58	Wasserextraktstoffe
Salze	4,4	6,80	Lösliche Salze
		0,35	Unlösliche Salze.

Fettgehalt.

Die Menge des Fettes wechselt sehr und kann nach Einnahme von grossen Fettmengen mit der Nahrung bedeutend vermehrt werden. J. MUNK und A. ROSENSTEIN[3]) haben Lymphe, bezw. Chylus aus einer Lymphfistel am Ende des oberen Drittels vom Unterschenkel eines 18 jährigen, 60 kg schweren Mädchens untersucht, und der höchste von ihnen nach Fettgenuss beobachtete Fettgehalt der chylösen Lymphe war 47 p. m. In der Hungerlymphe derselben Patientin war der Fettgehalt dagegen nur 0,6—2,6 p. m. Die Menge der Seifen war stets gering und nach Aufnahme von 41 g Fett war die Menge derselben nur etwa $^{1}/_{20}$ von der des Neutralfettes.

Chylus von Tieren.

Analysen des Chylus von Tieren sind auch zu wiederholten Malen ausgeführt worden. Da aber aus diesen Analysen als hauptsächlichstes Resultat die Tatsache hervorzugehen scheint, dass der Chylus eine Flüssigkeit von sehr wechselnder Zusammensetzung ist, welche dem Blutplasma am nächsten steht und von ihm hauptsächlich durch einen grösseren Fettgehalt und einen geringeren Gehalt an festen Stoffen unterschieden ist, dürfte es genügend sein, bezüglich dieser Analysen auf ausführlichere Lehr- oder Handbücher, wie z. B. das Lehrbuch der physiologischen Chemie von v. GORUP-BESANEZ, 4. Auflage, hinzuweisen.

Die *Zusammensetzung der Lymphe* ist auch eine sehr wechselnde und das spezifische Gewicht zeigt etwa dieselben Schwankungen wie das des Chylus.

1) Vergl. auch PANZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

2) OWEN-REES, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 595; HOPPE-SEYLER, ebenda S. 597. Vergl. auch CARLIER, Brit. Med. Journ. 1902, S. 175.

3) VIRCHOWS Arch. **123**.

Von den hier unten angeführten Analysen beziehen sich Nr. 1 und 2 (von GUBLER und QUEVENNE) auf Lymphe aus dem Oberschenkel einer 39jährigen Frau und Nr. 3 (v. SCHERER) auf Lymphe aus den sackartig ausgedehnten Lymphgefässen des Samenstranges. Nr. 4 ist eine von C. SCHMIDT[1]) ausgeführte Analyse von Lymphe aus dem rechten Halslymphstamme eines Füllen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

Zusammensetzung der Lymphe.

	1	2	3	4
Wasser	939,9	934,8	957,6	955,4
Feste Stoffe	60,1	65,2	42,4	44,6
Fibrin	0,5	0,6	0,4	2,2
Albumin	42,7	42,8	34,7	35,0
Fett, Cholesterin, Lecithin	3,8	9,2	—	
Extraktivstoffe	5,7	4,4	—	
Salze	7,3	8,2	7,2	7,5

Die Menge der Salze in der von C. SCHMIDT untersuchten Pferdelymphe, ebenfalls auf 1000 Teile Lymphe berechnet, war folgende:

Chlornatrium	5,67
Natron	1,27
Kali	0,16
Schwefelsäure	0,09
An Alkalien gebundene Phosphorsäure	0,02
Phorphorsaure Erden	0,26

In dem von MUNK und ROSENSTEIN untersuchten Falle schwankte die Menge der festen Stoffe in der Lymphe im nüchternen Zustande der Patientin zwischen 35,7 und 57,2 p. m. Diese Schwankungen hängen wesentlich von der Sekretionsgrösse ab, so dass die niedrigeren Werte mit einer lebhafteren Sekretion zusammenfielen und umgekehrt. Die Hauptmasse der festen Stoffe bestand aus Eiweiss, und die Relation zwischen Globulin und Albumin war gleich 1:2,4 bis 4. Die Mineralstoffe in 1000 Teilen (chylöser) Lymphe waren NaCl 5,83; Na_2CO_3 2,17; K_2HPO_4 0,28; $Ca_3(PO_4)_2$ 0,28; $Mg_3(PO_4)_2$ 0,09 und $Fe(PO_4)$ 0,025.

Pathologische Lymphe.

Unter besonderen Verhältnissen kann die Lymphe so reich an fein verteiltem Fett werden, dass sie dem Chylus ähnlich wird. Solche Lymphe ist von HENSEN in einem Falle von Lymphfistel bei einem 10jährigen Knaben und von LANG[2]) in einem Falle von Lymphfistel am linken Oberschenkel eines 17jährigen Mädchens untersucht worden. In der von HENSEN untersuchten Lymphe schwankte die Menge des Fettes in 19 Analysen zwischen 2,8 und 36,9 p. m.; die von LANG untersuchte Lymphe enthielt als Mittel 24,85 p. m. Fett.

Die Mengen der abgesonderten Lymphe können selbstverständlich unter verschiedenen Verhältnissen bedeutend wechseln und wir haben kein Mittel sie zu messen. Die Mächtigkeit des Lymphstromes ist nämlich weder ein Mass für die Ergiebigkeit der Zufuhr von Ernährungsmaterial zu den Organelementen

1) GUBLER u. QUEVENNE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 591; SCHERER, ebenda S. 591; C. SCHMIDT, ebenda S. 592.

2) HENSEN, PFLÜGERS Arch. 10; LANG, vergl. MALYS Jahresber. 4.

noch für die Abfuhr von Stoffwechselprodukten, und die Lymphröhren spielen nach HEIDENHAIN nur „die Rolle von Drainröhren, dazu bestimmt, überschüssige Flüssigkeit aus den Lymphspalten abzuführen, sobald der Druck in den letzteren eine gewisse Höhe überschreitet“. Die Menge der aus dem Ductus thoracicus ausfliessenden, 24 stündigen Lymphmenge hat man indessen an Tieren zu bestimmen versucht. Diese Menge beträgt für einen 10 Kilo schweren Hund nach HEIDENHAIN als Mittel 640 ccm.

Menge der Lymphe.

Bestimmungen der Lymphmenge an Menschen liegen ebenfalls vor. Aus dem durchtrennten Ductus thoracicus eines 60 Kilo schweren Kranken konnte NOËL-PATON[1]) als Mittel pro 1 Minute 1 ccm Lymphe gewinnen. Aus dieser Menge kann indessen die Menge pro 24 Stunden nicht berechnet werden. In dem Falle von MUNK und ROSENSTEIN wurden innerhalb 12—13 Stunden nach der Nahrungsaufnahme im ganzen 1134—1372 g Chylus aufgefangen. Auch im nüchternen Zustande oder nach 18 stündigem Hungern fanden sich noch 50 bis 70 g pro Stunde, zuweilen 120 g und darüber, besonders in der ersten Stunde nach vorausgegangener kräftiger Bewegung.

Auf die Grösse der Lymphabsonderung üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Während des Hungerns wird weniger Lymphe als nach Aufnahme von Nahrung gebildet. Bei Versuchen an Hunden beobachtete NASSE[2]), dass bei Fütterung mit Fleisch etwa 36 p. c. mehr Lymphe als nach Fütterung mit Kartoffeln und etwa 54 p. c. mehr als nach 24 stündigem Hungern gebildet wurden. Hierher gehört auch die wichtige Beobachtung von ASHER und BARBÈRA[3]), dass bei reiner Eiweissnahrung der Lymphstrom aus dem Brustgange vermehrt ist, und ferner, dass die Steigerung der Lymphabscheidung der Stickstoffausscheidung im Harne, d. h. also auch der Resorption des Eiweisses aus dem Magen-Darmkanale, parallel geht.

Einfluss der Nahrung.

Vermehrung der gesamten Blutmenge, wie z. B. durch Transfusion von Blut, besonders aber verhinderter Abfluss des Blutes durch Unterbindung der Venen hat eine Vermehrung der Lymphmenge zur Folge. Sogar sehr erhebliche Änderungen des Aortendruckes beeinflussen dagegen nach HEIDENHAIN die Ergiebigkeit des Lymphstromes nur wenig. Durch kräftige aktive und passive Bewegungen der Glieder kann man die Lymphmenge steigern (LESSER). Unter dem Einflusse der Curarevergiftung findet eine Vermehrung der Lymphabsonderung statt (PASCHUTIN, LESSER)[4]) und es nimmt hierbei auch die Menge der festen Stoffe in der Lymphe zu.

Wirkung des Blutdruckes und anderer Umstände.

Von besonders grossem Interesse sind aber die lymphtreibenden Stoffe,

1) Journ. of Physiol. **11**.

2) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 593.

3) Die Arbeiten von ASHER und Mitarbeitern, BARBÈRA, GIES und BUSCH über die Lymphbildung findet man in Zeitschr. f. Biologie **36**, **37**, **40**.

4) LESSER, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig, Jahrg. **6**; PASCHUTIN, ebenda **7**.

die sog. Lymphagoga, von denen es nach HEIDENHAIN [1]) zwei verschiedene Hauptgruppen gibt. Die Lymphagoga erster Ordnung — Extrakte aus Krebsmuskeln, Blutegeln, Anodonten, Leber und Darm von Hunden, ferner Pepton, Hühnereiweiss, Erdbeerenextrakt, Stoffwechselprodukte von Bakterien u. a. — bewirken eine reichliche Lymphabsonderung ohne Erhöhung des Blutdruckes, und hierbei wird das Blutplasma ärmer, die Lymphe dagegen reicher an Eiweiss als vorher. Für die Bildung dieser Lymphe, die von ihm als Blutlymphe bezeichnet wurde, muss man nach HEIDENHAIN eine besondere sekretorische Wirkung des Kapillarwandendotheles annehmen. Die Lymphagoga zweiter Ordnung — wie Zucker, Harnstoff, Kochsalz und andere Salze — rufen ebenfalls eine reichliche Lymphbildung hervor. Hierbei werden aber sowohl das Blut wie die Lymphe reicher an Wasser als vorher. Dieser vermehrte Wassergehalt rührt nach HEIDENHAIN von einer vermehrten Wasserabgabe der Gewebselemente her, und diese Lymphe soll also nach ihm hauptsächlich Gewebelymphe sein. Für die Bildung dieser Lymphe soll allerdings die Diffusion eine grosse Bedeutung haben; daneben sollen aber auch — wenigstens für gewisse Stoffe wie den Zucker — die Endothelzellen sekretorisch wirksam sein.

Lymphagoga und Lymphbildung.

Während man früher die Lymphbildung in rein physikalischer Weise, hauptsächlich durch Filtration und ferner durch Osmose zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit zu erklären versucht hatte, war es also nach HEIDENHAIN, dem sich auch HAMBURGER später anschloss, notwendig, eine aktive, sekretorische Tätigkeit des Kapillarendotheles anzunehmen.

Lymphbildung.

Eine andere Anschauung, welche ebenfalls neben den physikalischen Vorgängen ein besonderes physiologisches Moment zur Erklärung der Lymphbildung heranzieht, rührt von ASHER und seinen Mitarbeitern (BARBÈRA, GIES und BUSCH) her. Nach ihnen ist die Lymphe ein Produkt der Arbeit der Organe; ihre Menge ist von der grösseren oder geringeren Tätigkeit derselben abhängig, und die Lymphe ist dadurch ein Mass der Arbeit der Organe. Die nahe Beziehung zwischen Lymphbildung und Organarbeit ist auch für mehrere Organe, insbesondere für die Leber bewiesen worden. STARLING hatte gezeigt, dass nach Einführung von Lymphagoga erster Ordnung hauptsächlich Leberlymphe sezerniert wird, was er als einen Beweis gegen die Ansicht HEIDENHAINS verwertete und durch die Annahme einer, infolge der giftigen Reizwirkung dieser Stoffe, erhöhten Permeabilität der Gefässwand erklären zu können glaubte. Nach ASHER dagegen rührt dieser gesteigerte Lymphfluss daher, dass die fraglichen Stoffe — wie überhaupt diejenigen Einflüsse, welche die Tätigkeit der Leber anregen — zu einer vermehrten Lymphbildung in diesem Organe führen. Diese Annahme findet eine Stütze in den Erfahrungen über die Einwirkung der Lymphagoga auf Blutgerinnung und Lebertätigkeit (DELEZENNE u. a.), denn nach

Lymphbildung nach Ashers Ansicht.

1) HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. 49. Vergl. auch HAMBURGER, Zeitschr. f. Biologie 27 u. 30 und besonders ZIEGLERS Beitr. zur path. Anat. u. zur allgem. Path. 14, S. 443; ferner DU BOIS-REYMONDS Arch. 1895 u. 1896.

Gley haben diese Stoffe gleichzeitig eine lymphagoge und eine, die Sekretion der Drüsen anregende Wirkung. Der Zusammenhang zwischen Organarbeit und Lymphbildung ist übrigens ausser von den oben genannten Forschern auch von anderen an Muskeln und Drüsen (Hamburger, Bainbridge) gezeigt worden [1]).

Die Grösse der Organarbeit übt also gewiss einen wesentlichen Einfluss auf Menge und Beschaffenheit der Lymphe aus. Hieraus lassen sich aber keine bestimmten Schlüsse darüber ziehen, ob die Lymphbildung durch physikalisch-chemische Vorgänge allein zu stande kommt, oder ob hierbei besondere, nicht näher definierbare, sog. sekretorische Kräfte mitwirken. Hinsichtlich dieser viel umstrittenen Frage ist in erster Linie daran zu erinnern, dass durch wichtige Arbeiten von Heidenhain, Hamburger, Lazarus-Barlow u. a., wie auch

Filtrationshypothese.

durch die Untersuchungen von Asher und Gies und von Mendel und Hooker [2]) über den stundenlang anhaltenden postmortalen Lymphfluss, die alte Filtrationshypothese unhaltbar geworden ist. Dass die Rolle der Filtration im Verhältnis zu derjenigen der osmotischen Kräfte nur eine geringe sein kann, ist auch von den Anhängern der physikalisch-chemischen Theorie der Lymphbildung kräftig hervorgehoben werden.

Dass die Arbeit der Drüsen- und Gewebezellen einen Unterschied in dem osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand bewirken muss, haben mehrere Forscher (Koranyi, Starling, Roth, Asher u. a.) in klarer Weise dargelegt. Dass dem auch so sein muss, geht aus mehreren Verhältnissen und schon daraus hervor, dass bei der Desassimilation in den Zellen Stoffe von hohem Molekulargewicht in eine grössere Anzahl von kleineren Molekülen gespalten werden, welch' letztere direkt, falls sie die Zellen verlassen und in die

Osmotischer Druck und Lymphbildung.

Gewebeflüssigkeit übergehen, oder indirekt, wenn sie, in den Zellen verbleibend, die osmotische Spannung innerhalb derselben vermehren und dadurch eine Wasseraufnahme aus der Flüssigkeit verursachen, den osmotischen Druck der Gewebeflüssigkeit vermehren müssen. Da die Zellen auch umgekehrt durch Synthese aus einfachen Molekülen ihre hochkomplizierten Bestandteile aufbauen, und da die Hauptprodukte der Desassimilation Kohlensäure und Wasser sind, lassen sich diese verwickelten Verhältnisse allerdings noch nicht klar überblicken. Wie man sich aber die Sache vorstellt, immer müssen jedoch hierdurch Änderungen in der einen oder anderen Richtung in dem osmotischen Drucke auf beiden Seiten der Kapillarwand entstehen. Ob aber diese und andere physikalisch-chemischen Vorgänge zur Erklärung der Lymphbildung allein genügend sind (Cohnstein, Ellinger), ist noch eine offene, streitige Frage. (Man vergleiche hierüber Ellinger: „Die Bildung der Lymphe", Ergebnisse der Physiologie Bd. I, Abt. 1, S. 355.)

1) Hinsichtlich der hier zitierten Arbeiten wie bezüglich der Literatur über Lymphbildung überhaupt kann auf die Arbeit von Ellinger, „Die Bildung der Lymphe", Ergebnisse der Physiologie 1. Abt. 1. 1902, hingewiesen werden.

2) Amer. Journ. of Physiol 7, siehe im übrigen Fussnote 1.

II. Transsudate und Exsudate.

Die serösen Häute werden normalerweise von Flüssigkeit feucht erhalten deren Menge jedoch nur an wenigen Orten, wie in der Perikardialhöhle und den Arachnoidealräumen, so gross ist, dass sie der chemischen Analyse zugänglich gemacht werden kann. Unter krankhaften Verhältnissen dagegen kann ein reichlicherer Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blute in die serösen Höhlen, in das Unterhautzellgewebe oder unter die Epidermis stattfinden und in dieser Weise können pathologische Transsudate entstehen. Dergleichen, der Lymphe nahe verwandte, echte Transsudate sind im allgemeinen arm an Formelementen, Leukocyten, und liefern nur wenig oder fast gar kein Fibrin, während die entzündlichen Transsudate, die sog. Exsudate, im allgemeinen reich an Leukocyten sind und verhältnismässig viel Fibrin liefern. In dem Masse, wie ein Transsudat reicher an Leukocyten ist, steht es dem Eiter näher, während es mit abnehmendem Gehalte an solchen den eigentlichen Transsudaten oder der Lymphe ähnlicher wird.

Transsudate und Exsudate.

Es wird gewöhnlich angenommen, dass für die Entstehung der Transsudate und Exsudate die Filtration von grosser Bedeutung sei. Als Stütze für diese Anschauung hat man auch den Umstand angeführt, dass diese sämtlichen Flüssigkeiten die im Blutplasma vorkommenden Salze und Extraktivstoffe in etwa derselben Menge wie das Blutplasma selbst enthalten, während der Gehalt an Eiweiss regelmässig kleiner als in dem Blutplasma ist. Während die verschiedenen, zu dieser Gruppe gehörenden Flüssigkeiten etwa denselben Gehalt an Salzen und Extraktivstoffen haben, unterscheiden sie sich nämlich voneinander hauptsächlich durch einen verschiedenen Gehalt an Eiweiss und Formelementen wie auch durch einen verschiedenen Gehalt an den Umsetzungs- und Zerfallsprodukten der letzteren — verändertem Blutfarbstoffe, Cholesterin usw. Die Übereinstimmung in dem Gehalte an Salzen und Extraktivstoffen zwischen Blut und Transsudaten kann allerdings ebensowenig wie bezüglich der Lymphbildung als Beweis für eine Filtration dienen, aber trotzdem kann aus anderen Gründen nicht daran gezweifelt werden, dass die Filtration oft von grosser Bedeutung für das Zustandekommen eines Transsudates ist. In welchem Umfange die Filtration bei ganz normaler Gefässwand wirksam ist, steht aber noch dahin.

Entstehungsweise der Transsudate

Als ein zweites, wichtiges Moment für das Zustandekommen einer Transsudation nimmt man jedenfalls allgemein eine krankhaft veränderte Permeabilität der Kapillarwände an. Durch diese Annahme erklärt man oft den Umstand, dass der grösste Gehalt an Eiweiss in den Transsudaten bei entzündlichen Vorgängen vorkommt, wobei man indessen auch dem reichlicheren Gehalte solcher Transsudate an Formelementen gebührende Rechnung trägt. Aus dem grossen Gehalte an zerfallenden Formelementen erklärt sich auch zum grossen Teil der hohe Eiweissgehalt der Transsudate bei formativer Reizung überhaupt. Durch die Gegenwart von Formelementen ist wohl auch die von PALJKULL[1]) gemachte

Permeabilität der Gefässwand

[1]) Vergl. MALYS Jahresber. 22.

interessante Beobachtung zu erklären, dass in vielen Fällen, in welchen eine entzündliche Reizung stattgefunden hat, die Flüssigkeit Nukleoalbumin (oder Nukleoproteid?) enthält, während diese Substanz in den Transsudaten bei Abwesenheit von entzündlichen Prozessen zu fehlen scheint. Eine solche phosphorhaltige Proteinsubstanz kommt jedoch nicht in allen entzündlichen Exsudaten vor.

Entstehung der Transsudate

Wenn eine sekretorische Funktion dem Kapillarendothel, entsprechend den Anschauungen von HEIDENHAIN, zukommen würde, hätte man a priori als dritte Ursache der Transsudation auch eine abnorm gesteigerte Sekretionsfähigkeit dieses Endothels anzunehmen. Diejenigen Beobachtungen, welche zu gunsten einer solchen Annahme sprechen, dürften jedoch ebenso gut durch die Annahme einer veränderten Permeabilität der Kapillarwand erklärt werden können.

Eiweissgehalt der Transsudate

Durch eine verschiedene Beschaffenheit des Kapillarendothels hat man vielleicht auch den von C. SCHMIDT[1]) beobachteten verschiedenen Eiweissgehalt der Gewebeflüssigkeiten in verschiedenen Gefässbezirken zu erklären. So ist beispielsweise der Eiweissgehalt der Perikardial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit bedeutend grösser als derjenige der sehr eiweissarmen Flüssigkeiten der Arachnoidealräume, des Unterhautzellgewebes oder der vorderen Augenkammer. Einen grossen Einfluss übt auch die Beschaffenheit des Blutes aus; so ist bei Hydrämie der Eiweissgehalt des Transsudates niedrig. Mit zunehmendem Alter eines Transsudates, wie z. B. einer Hydroceleflüssigkeit, kann der Gehalt desselben an Eiweiss, wahrscheinlich durch Resorption von Wasser, ansteigen, und es können sogar seltene Ausnahmefälle vorkommen, bei welchen ohne vorausgegangene Blutungen der Eiweissgehalt sogar grösser als in dem Blutserum ist.

Eiweissstoffe der Transsudate

Die Eiweissstoffe der Transsudate sind hauptsächlich Serumalbumin, Serumglobulin und ein wenig Fibrinogen. Albumosen und Peptone kommen, mit Ausnahme vielleicht für die Cerebrospinalflüssigkeit und für diejenigen Fälle, wo eine Autolyse in der Flüssigkeit stattgefunden hat[2]), nicht vor. Die nicht entzündlichen Transsudate gerinnen in der Regel nicht spontan oder nur äusserst langsam. Nach Zusatz von Blut oder Blutserum gerinnen sie. Die entzündlichen Exsudate gerinnen dagegen regelmässig spontan und sie enthalten, wie PAIJKULL gezeigt hat, oft Nukleoproteid (oder Nukleoalbumin). In den entzündlichen Exsudaten hat man auch regelmässig eine andere, durch Essigsäure fällbare Proteinsubstanz beobachtet, die in Transsudaten nicht oder höchstens nur in sehr kleiner Menge vorkommt. Diese von MORITZ, STAEHELIN und UMBER beobachtete und studierte Substanz ist phosphorfrei und wird von UMBER als Serosamucin bezeichnet, trotzdem sie nur äusserst wenig reduzierendes Kohlehydrat gibt. Nach JOACHIM[3]) soll sie nur ein Teil des Globulins sein, und

1) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 607.

2) UMBER, Münch. med. Wochenschr. **1902** und Berlin. klin. Wochenschr. 1903.

3) PAIJKULL l. c.; MORITZ, Münch. med. Wochenschr. 1902; STAEHELIN, ebenda 1902; UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. **48**; JOACHIM, PFLÜGERS Arch. **93**.

fortgesetzte Untersuchungen sind also sehr erwünscht. Mukoide Substanzen, weche zuerst vom Verf. in einigen Fällen von Ascites ohne Komplikation mit Ovarialtumoren als Spaltungsprodukte einer mehr komplizierten Substanz beobachtet wurden, scheinen nach PAIJKULL[1]) regelmässige Bestandteile der Transsudate zu sein.

Über die Relation zwischen Globulin und Serumalbumin sind zahlreiche Untersuchungen, in neuerer Zeit von JOACHIM sogar über die Relation zwischen „Euglobulin" und Gesamtglobulin, ausgeführt worden. Irgendwelche sichere und bestimmte Schlüsse lassen sich jedoch aus diesen Bestimmungen noch nicht ziehen. Die Relation schwankt in verschiedenen Fällen bedeutend, scheint aber nach HOFFMANN und PIGEAUD[2]) in jedem Falle dieselbe wie in dem Blutserum des fraglichen Individuums zu sein. Eiweissstoffe.

Das spez. Gewicht geht dem Eiweissgehalte ziemlich parallel. Man hat auch versucht, das verschiedene spez. Gewicht als Unterscheidungsmerkmal zwischen Transsudaten und Exsudaten zu benutzen (REUSS)[3]), indem nämlich jene oft ein spez. Gewicht unter 1015—1010 zeigen, während bei diesen das sp. Gewicht bis 1018 oder darüber steigen soll. Diese Regel trifft allerdings in vielen, aber nicht in allen Fällen zu. Spez. Gewicht.

Die *Gase* der Transsudate bestehen aus Kohlensäure nebst nur kleinen Mengen von Stickstoff und höchstens Spuren von Sauerstoff. Die Kohlensäurespannung ist in den Transsudaten grösser als in dem Blute. Beimengung von Eiter setzt den Gehalt an Kohlensäure herab. Gase.

Die *Extraktivstoffe* sind, wie oben gesagt, dieselben wie in dem Blutplasma; aber es kommen auch in den Transsudaten bisweilen Extraktivstoffe, wie z. B. *Allantoin* in Ascitesflüssigkeiten (MOSCATELLI)[4]), vor, welche noch nicht im Blute nachgewiesen worden sind. *Harnstoff* scheint in sehr wechselnder Menge vorzukommen. *Zucker* kommt ebenfalls in den Transsudaten vor; man weiss aber noch nicht, inwieweit die Reduktionsfähigkeit hier wie in dem Blutserum auch von anderen Stoffen herrührt. Eine reduzierende, nicht gärungsfähige Substanz ist indessen von PICKARDT in Transsudaten gefunden worden. Der Zucker ist meistens Glukose; in mehreren Fällen kommt aber auch Lävulose vor[5]). *Fleischmilchsäure* hat C. KÜLZ[6]) in der Perikardialflüssigkeit vom Ochsen gefunden und *Bernsteinsäure* ist in einigen Fällen in Hydroceleflüssigkeiten gefunden worden, während man sie in anderen Fällen gänzlich vermisst Extraktivstoffe.

1) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; PAIJKULL l. c. Vergl. auch YOUNG, Über das Mukoid der Ascitesflüssigkeit. Inaug.-Diss. Zürich 1901.

2) JOACHIM l. c.; HOFFMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **16**; PIGEAUD, vergl. MALYS Jahresber. **16**.

3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **28**. Vergl. ferner OTT, Zeitschr. f. Heilkunde **17**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

5) PICKARDT, Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Vergl. ferner ROTMANN, Münch. med. Wochenschr. 1898; NEUBERG u. STRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.

6) Zeitschr. f. Biologie **32**.

hat. *Leucin* und *Tyrosin* hat man bei Leberleiden, in eiterigen, in Zersetzung übergegangenen Transsudaten und nach Autolyse gefunden. Unter anderen in Transsudaten gefundenen Extraktivstoffen sind zu nennen: *Harnsäure*, *Xanthin*, *Kreatin*, *Inosit* und *Brenzkatechin* (?).

Da, wie oben gesagt, von einem verschiedenen Gehalte an Formelementen abgesehen, ein verschiedener Gehalt an Eiweiss den wesentlichsten chemischen Unterschied in der Zusammensetzung der verschiedenen Transsudate darstellt, so können dementsprechend auch die quantitativen Analysen hauptsächlich nur insoferne von Bedeutung sein, als sie auf den Eiweissgehalt Bezug nehmen. Aus diesem Grunde wird auch in der Folge bezüglich der quantitativen Zusammensetzung das Hauptgewicht auf den Eiweissgehalt gelegt.

Perikardialflüssigkeit.

Perikardialflüssigkeit. Die Menge dieser Flüssigkeit ist auch unter physiologischen Verhältnissen so gross, dass man von Hingerichteten eine für die chemische Untersuchung genügende Menge derselben hat erhalten können. Diese Flüssigkeit ist zitronengelb, etwas klebrig und liefert angeblich mehr Faserstoff als andere Transsudate. Der Gehalt an festen Stoffen war in den von v. GORUP-BESANEZ, WACHSMUTH und HOPPE-SEYLER[1]) ausgeführten Analysen 37,5 bis 44,9 p. m. und der Gehalt an Eiweiss 22,8—24,7 p. m. In einer vom Verf. unternommenen Analyse einer frischen Perikardialflüssigkeit von einem hingerichteten jungen Manne war die Zusammensetzung folgende, auf 1000 Gewichtsteile berechnet:

Perikardialflüssigkeit.

Wasser	960,85		
Feste Stoffe	39,15		
Eiweiss	28,60	Fibrin	0,31
		Globulin	5,95
		Albumin	22,34
Lösliche Salze	8,60	NaCl	7,28
Unlösliche Salze	0,15		
Extraktivstoffe	2,00		

Fast dieselbe Zusammensetzung hatten die von FRIEND[2]) analysierten Perikardialflüssigkeiten von Pferden, mit der Ausnahme jedoch, dass diese Flüssigkeiten relativ reicher an Globulin waren. Die gewöhnliche Angabe, dass die Perikardialflüssigkeit reicher an Fibrinogen als andere Transsudate ist, dürfte kaum genügend begründet sein. In einem Falle von Chyloperikardium, bei welchem es wahrscheinlich um Berstung eines Chylusgefässes oder um einen kapillaren Austritt von Chylus infolge von Stauung sich handelte, enthielt die von HASEBROEK[3]) analysierte Flüssigkeit in 1000 Teilen 103,61 feste Stoffe, 73,79 Albuminstoffe, 10,77 Fett, 3,34 Cholesterin, 1,77 Lecithin und 9,34 Salze.

Die **Pleuraflüssigkeit** kommt unter physiologischen Verhältnissen in so geringer Menge vor, dass man eine chemische Analyse derselben noch nicht

1) v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 401; WACHSMUTH, VIRCHOWS Arch. 7; HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 605.

2) HALLIBURTON: Text-Book of chem. Physiol. etc. London 1891. S. 347.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

hat ausführen können. Unter pathologischen Verhältnissen kann diese Flüssigkeit eine sehr wechselnde Beschaffenheit zeigen. In einigen Fällen ist sie fast ganz serös, in anderen wieder serofibrinös und in anderen endlich eiterig. In Übereinstimmung hiermit schwanken auch das spezifische Gewicht und die Eigenschaften im übrigen. Ist ein eiteriges Exsudat längere Zeit in der Pleurahöhle eingeschlossen gewesen, so kann eine mehr oder weniger vollständige Mazeration und Auflösung der Eiterkörperchen stattgefunden haben. Die entleerte, gelblich-braune oder grünliche Flüssigkeit kann dann ebenso reich an festen Stoffen als das Blutserum sein, und bei Zusatz von Essigsäure kann man einen reichlichen, grobflockigen, in überschüssiger Essigsäure sehr schwer löslichen Niederschlag von einem Nukleoalbumin oder Nukleoproteid (dem *Pyin* älterer Autoren) erhalten. Pleuraflüssigkeit.

Hinsichtlich der quantitativen Zusammensetzung der Pleuraflüssigkeiten unter pathologischen Verhältnissen liegen zahlreiche Analysen von mehreren Forschern [1]) vor. Aus diesen Analysen geht hervor, dass bei Hydrothorax das spez. Gewicht niedriger und der Gehalt an Eiweiss geringer als bei Pleuritis ist. Im ersteren Falle ist das spez. Gewicht meistens niedriger als 1015 und der Gehalt an Eiweiss 10—30 p. m. Bei akuter Pleuritis ist das spez. Gewicht meistens höher als 1020 und der Gehalt an Eiweiss beträgt 30—65 p. m. Der Gehalt an Fibrinogen, welcher beim Hydrothorax meistens kaum 0,1 p. m. beträgt, kann bei Pleuritis mehr als 1 p. m. betragen. Bei Pleuritis mit reichlicher Eiteransammlung kann das spez. Gewicht nach den Beobachtungen des Verf. sogar auf 1030 steigen. Der Gehalt an festen Stoffen ist oft 60—70 p. m., kann aber auch 90—100 p. m. betragen (Verf.). Mukoide Substanzen sind von PAIJKULL auch in Pleuraflüssigkeiten nachgewiesen worden. Auch Fälle von chylöser Pleuritis sind bekannt; in einem solchen Falle fand MÉHU [2]) bis zu 17,93 p. m. Fett und Cholesterin in der Flüssigkeit. Quantitative Zusammensetzung.

Die Menge der **Peritonealflüssigkeit** ist unter physiologischen Verhältnissen sehr gering. Die Untersuchungen beziehen sich nur auf die Flüssigkeit unter krankhaften Verhältnissen (*Ascitesflüssigkeit*). Diese kann hinsichtlich ihrer Farbe, Durchsichtigkeit und Konsistenz grosse Schwankungen darbieten.

Bei kachektischen Zuständen oder hydrämischer Blutbeschaffenheit ist die Flüssigkeit wenig gefärbt, milchig opaleszierend, wasserdünn, nicht spontan gerinnend, von sehr niedrigem spez. Gewicht, 1005—1010—1015, und fast frei von Formelementen. Auch bei Portalstase oder allgemeiner venöser Stase hat die Ascitesflüssigkeit ein niedriges spez. Gewicht und gewöhnlich weniger als 20 p. m. Eiweiss, wenn auch in einzelnen Fällen der Eiweissgehalt auf 35 p. m. steigen kann. Bei carcinomatöser Peritonitis kann die Flüssigkeit durch Reichtum an Formelementen verschiedener Art ein trübes, schmutzig-gräuliches Aus- Ascitesflüssigkeit.

1) Man vergl. die Arbeiten von MÉHU, RUNEBERG, F. HOFFMANN, REUSS, NEUENKIRCHEN, welche alle von BERNHEIM in seinem Aufsatze in VIRCHOWS Arch. **131**, S. 274 zitiert sind. Vergl. ferner PAIJKULL l. c. und HALLIBURTON, Text-Book, S. 346; JOACHIM l. c.

2) Arch. gén. de méd. 1886. **2**. Zit. nach MALYS Jahresber. **16**.

sehen erhalten. Das spez. Gewicht ist dann höher, der Gehalt an festen Stoffen grösser und die Flüssigkeit gerinnt oft spontan. Bei entzündlichen Prozessen ist sie stroh- oder zitronengelb, von Leukocyten nebst roten Blutkörperchen etwas trübe oder rötlich und bei grösserem Reichtum an ersteren mehr eiterähnlich. Sie gerinnt spontan und kann verhältnismässig reich an festen Stoffen sein. Sie enthält regelmässig 30 p. m. Eiweiss oder darüber (wenn auch Ausnahmefälle mit niedrigerem Eiweissgehalt vorkommen) und sie kann ein spez. Gewicht von 1,030 oder mehr haben. Durch Berstung eines Chylusgefässes kann die Ascitesflüssigkeit reich an sehr fein emulgiertem Fett werden (chylöser Ascites). In solchen Fällen hat man in der Ascitesflüssigkeit 3,86—10,30 p. m. (Guinochet, Hay)[1] oder sogar 17—43 p. m. Fett (Minkowski) gefunden.

Die Ascitesflüssigkeit in verschiedenen Krankheiten.

Auch ohne Gegenwart von Fett kann eine Ascitesflüssigkeit, wie Gross als erster gezeigt hat, ein chylöses Aussehen haben, „pseudochylöse" Ergüsse. Die Ursache der chylösen Beschaffenheit eines Transsudates kennt man, trotz Untersuchungen von mehreren Forschern wie Gross, Bernert, Mosse, Strauss[2]) noch nicht, es sprechen aber mehrere Beobachtungen dafür, dass sie in irgend einer Beziehung zu dem Lecithingehalte steht.

Durch Beimengung von Flüssigkeit aus einem Ovarialkystome kann eine Ascitesflüssigkeit bisweilen pseudomucinhaltig werden (vergl. Kap. 13). Es gibt jedoch auch andere Fälle, in welchen in Ascitesflüssigkeiten Mukoide vorkommen können, die man nach der Entfernung des Eiweisses durch Koagulation in der Siedhitze aus dem Filtrate mit Alkohol fällen kann. Solche Mukoide, welche nach dem Sieden mit Säuren reichlich reduzierende Substanz liefern, sind vom Verf. bei tuberkulöser Peritonitis und bei Cirrhosis hepatis syphilitica auch bei Männern gefunden worden. Nach den Untersuchungen von Paijkull scheinen sie oft, vielleicht regelmässig, in den Ascitesflüssigkeiten vorzukommen.

Mukoidsubstanzen.

Da der Gehalt an Eiweiss in Ascitesflüssigkeiten von denselben Umständen wie in anderen Trans- und Exsudaten abhängig ist, dürfte es genügend sein, als Beispiel folgende, der Abhandlung von Bernheim[3]) entlehnte Zusammenstellung mitzuteilen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Flüssigkeit:

Eiweissgehalt.

	Maximum	Minimum	Mittel
Cirrhosis hepatis . . .	34,5	5,6	9,69—21,06
Morbus Brightii . . .	16,11	10,10	5,6 —10,36
Peritonit. tuberculos. u. idiopathic.	55,8	18,72	30,7 —37,95
Peritonit. carcinomatos. .	54,20	27,00	35,1 —58,96

Joachim fand in der Cirrhose die höchsten relativen Globulinwerte und die niedrigsten Albuminwerte; beim Carcinom dagegen die niedrigsten Globulin- und die höchsten Albuminwerte. Zwischen der Cirrhose und dem Carcinom standen die Werte bei kardialer Stauung.

---

1) Guinochet, vergl. Straus: Arch. de physiol. **18**. Vergl. Malys Jahresber. **16**, S. 475.

2) Gross, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**; Bernert, ebenda **49**; Mosse, Leyden-Festschr. 1901; Strauss zit. nach Biochem. Zentralbl. **1**. S. 437.

3) l. c. Da es nicht gestattet ist, aus den von B. angeführten, von verschiedenen Forschern erhaltenen Mittelzahlen neue Mittelzahlen zu ziehen, habe ich hier die Maxima und Minima der Mittelzahlen Bernheims angeführt.

In Ascitesflüssigkeiten hat man *Harnstoff*, bisweilen nur in Spuren, bisweilen in grösserer Menge (4 p. m. bei Albuminurie), ferner *Harnsäure, Allantoin* bei Lebercirrhose (MOSCATELLI). *Xanthin, Kreatin, Cholesterin, Zucker* diastatisches und proteolytisches Enzym, nach HAMBURGER[1]) auch eine Lipase, gefunden.

Hydrocele- und Spermatocelelflüssigkeiten. Diese Flüssigkeiten unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht wesentlich voneinander. Die Hydroceleflüssigkeiten sind regelmässig gefärbt, heller oder dunkler gelb, bisweilen bräunlich mit einem Stich ins Grünliche. Sie haben ein verhältnismässig hohes spez. Gewicht, 1,016—1,026, mit einem wechselnden, aber im allgemeinen verhältnismässig hohen Gehalt an festen Stoffen, im Mittel 60 p. m. Sie gerinnen bisweilen spontan, bisweilen erst nach Zusatz von Fibrinferment oder Blut. Als Formbestandteile enthalten sie hauptsächlich *Leukocyten*. Bisweilen enthalten sie auch eine kleinere oder grössere Menge von *Cholesterinkristallen*.

Die Spermatoceleflüssigkeiten dagegen sind in der Regel farblos, dünnflüssig, trübe, wie ein mit Milch vermischtes Wasser. Bisweilen reagieren sie schwach sauer. Sie haben ein niedriges spez. Gewicht, 1006 à 1,010, einen nur geringen Gehalt an festen Stoffen — im Mittel etwa 13 p. m. — und gerinnen weder spontan noch nach Zusatz von Blut. Sie sind in der Regel arm an Eiweiss und enthalten als Formbestandteile *Spermatozoen, Zelldetritus* und *Fettkörnchen*. Um die ungleiche Zusammensetzung dieser zwei Arten von Flüssigkeiten zu zeigen, werden hier die Mittelzahlen (auf 1000 Teile Flüssigkeit berechnet) der vom Verf.[2]) ausgeführten Analysen von 17 Hydrocele- und 4 Spermatoceleflüssigkeiten mitgeteilt. Hydrocele- und Spermatoceleflüssigkeit.

	Hydrocele	Spermatocele
Wasser	938,85	986,83
Feste Stoffe	61,15	12,17
Fibrin	0,59	—
Globulin	13,25	0,59
Serumalbumin . . .	35,94	1,82
Ätherextraktstoffe . .	4,02	10,76 (zusammen)
Lösliche Salze . . .	8,60	
Unlösliche Salze . .	0,66	

In den Hydroceleflüssigkeiten sind Spuren von *Harnstoff* und einer reduzierenden Substanz, in einigen Fällen auch *Bernsteinsäure* und *Inosit* gefunden worden. Eine Hydroceleflüssigkeit kann bisweilen auch, nach einer Angabe von DEVILLARD[3]), Paralbumin oder Metalbumin (?) enthalten. Auch Fälle von chylöser Hydroceleflüssigkeit sind bekannt.

Cerebrospinalflüssigkeit. Diese Flüssigkeit ist dünnflüssig, wasserhell, von niedrigem spez. Gewicht, 1007—1008. Die Spina bifida-Flüssigkeit ist sehr arm an festen Stoffen, 8—10 p. m. mit nur 0,19—1,6 p. m. Eiweiss. Die Flüssigkeit von chronischem Hydrocephalus ist etwas reicher an festen Stoffen (13—19 p. m.) und Eiweiss. Nach HALLIBURTON ist das Eiweiss der Cerebrospinalflüssigkeit ein Gemenge von *Globulin* und *Albumose*, selten kommt daneben etwas Pepton und nur in besonderen Fällen etwas Serumalbumin vor. Die Angaben HALLIBURTONs über das Vorkommen von Albumose stimmen indessen nicht mit den Beobachtungen anderer Forscher (PANZER, SALKOWSKI) Cerebrospinalflüssigkeit.

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900, S. 433.
2) Upsala Läkaref. Förh. **14** und MALYS Jahresber. 8. S. 347.
3) Bull. soc. chim. **42**, S. 617.

überein[1]). Bei allgemeiner Paralyse, wobei nach HALLIBURTON und MOTT[2]) Cholin und giftige Produkte aus dem Gehirne in die Flüssigkeit übergehen, soll die letztere nach denselben Forschern auch Nukleoproteid enthalten. *Glukose* oder jedenfalls eine vergärbare Zuckerart kommt regelmässig in der Cerebrospinalflüssigkeit vor, während die Angabe HALLIBURTONS über das Vorkommen einer brenzkatechinähnlichen Substanz durch NAWRATZKI[3]) nicht Bestätigung fand und also jedenfalls nicht für alle Cerebrospinalflüssigkeit gilt. *Harnstoff* kommt regelmässig aber nicht immer vor. Die in verschiedenen Fällen wechselnde Relation zwischen Kalium und Natrium[4]) steht nach SALKOWSKI wahrscheinlich in Beziehung zu der Ab- bezw. Anwesenheit von Fieber bei der Entstehung des Exsudates; der Gehalt an Kalium ist nämlich hoch in den akuten und niedrig in den chronischen Fällen. Nach CAVAZZANI[5]), welcher besonders eingehend die Cerebrospinalflüssigkeit studiert hat, ist die Alkalescenz derselben bedeutend geringer als die des Blutes und von der letzteren unabhängig. Aus diesen und mehreren anderen Gründen zieht CAVAZZANI den Schluss, dass die Cerebrospinalflüssigkeit durch einen echten Sekretionsvorgang entsteht.

Cerebrospinal- und Hydrocephalusflüssigkeit.

Humor aqueus. Diese Flüssigkeit ist klar, gegen Lackmus alkalisch, von 1,003—1,009 spez. Gewicht. Der Gehalt an festen Stoffen ist im Mittel 13 p. m. und der Gehalt an Eiweiss nur 0,8—1,2 p. m. Das Eiweiss besteht aus *Serumalbumin*, *Globulin* und sehr wenig *Fibrinogen*. Nach GRUENHAGEN enthält der Humor aqueus *Paramilchsäure*, eine andere rechtsdrehende Substanz und einen *reduzierenden*, nicht zucker- oder dextrinähnlichen Stoff. Im Humor aqueus von Ochsen fand PAUTZ[6]) *Harnstoff* und *Zucker*.

Humor aqueus.

Hautblasenflüssigkeit. Der Inhalt der Brand- und Vesikatorblasen und der Blasen des *Pemphigus chronicus* ist im allgemeinen eine an festen Stoffen und Eiweiss (40—65 p. m.) reiche Flüssigkeit. Besonders gilt dies oft von dem Inhalte der Vesikatorblasen. In der Flüssigkeit einer Brandblase fand K. MÖRNER[7]) 50,31 p. m. Eiweiss, darunter 13,59 p. m. Globulin und 0,11 p. m. Fibrin. Die Flüssigkeit enthielt eine, Kupferoxyd reduzierende Substanz, aber kein Brenzkatechin. Die Flüssigkeit des Pemphigus soll alkalisch reagieren. Ein von LIEBLEIN[8]) untersuchtes, aseptisch aufgesammeltes Wundsekret war eine alkalisch reagierende Flüssigkeit von geringerem Eiweissgehalte als das Blutserum. Sie setzte nur selten Fibringerinnsel ab und enthielt nur

Hautblasenflüssigkeit.

Wundsekret.

1) HALLIBURTON, Text-Book, S. 355—361; PANZER, Wien. klin. Wochenschr. 1899; SALKOWSKI, JAFFÉ-Festschr. S. 265.

2) Phil. Transact. Roy. Soc. London. Ser. B. Vol. **191**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**. Vergl. auch ROSSI, ebenda **39** (Literatur).

4) Vergl. hierüber SALKOWSKI l. c. Neuere quant. Analysen von Cerebrospinal- und Hydrocephalusflüssigkeit findet man in den zitierten Arbeiten von NAWRATZKI, PANZER und SALKOWSKI.

5) Vergl. MALYS Jahresber. **22**, S. 346 und Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 216.

6) GRUENHAGEN, PFLÜGERS Arch. **43**; PAUTZ, Zeitschr. f. Biologie **31**.

7) Skand. Arch. f. Physiologie **5**.

8) Habilitationsschrift. Prag 1902. Druck von H. Laupp, Tübingen.

anfangs oder als Vorläufer der Abscessbildung Albumosen. Mit zunehmender Wundheilung änderte sich die Relation zwischen Globulin und Albumin, und schon am dritten Tage der Wundheilung betrug der Albumingehalt mindestens $^9/_{10}$ des gesamten Eiweisses.

Anasarkaflüssigkeit. Diese ist in der Regel sehr arm an festen Stoffen, rein serös, d. h. nicht fibrinogenhaltig, von dem spez. Gewichte 1,005—1,013. Der Gehalt an Eiweiss ist in den meisten Fällen geringer als 10 p. m., 1—8 p. m. (HOFFMANN), und ein Eiweissgehalt von weniger als 1 p. m. soll auf schwere Nierenaffektionen, meist mit amyloider Degeneration, hinweisen (HOFFMANN)[1]. Die Anasarkaflüssigkeit soll regelmässig *Harnstoff*, 1—2 p. m., und auch *Zucker* enthalten. Anasarkaflüssigkeit.

Den eiweissarmen Transsudaten verwandt ist die Flüssigkeit der Echinococcuscystensäcke, welche dünnflüssig, farblos und vom spez. Gewichte 1,005—1,015 ist. Die Menge der festen Stoffe ist 14—20 p. m. Die chemischen Bestandteile sind angeblich *Zucker*, bis zu 2,5 p. m. *Inosit*, Spuren von *Harnstoff*, *Kreatin*, *Bernsteinsäure* und Salze, 8,3—9,7 p. m. Von Eiweiss finden sich nur Spuren, es sei denn, dass eine entzündliche Reizung stattgefunden hätte. In dem letztgenannten Falle hat man bis zu 7 p. m. Eiweiss gefunden. Echinococcusflüssigkeit.

Synovia und **Sehnenscheidenflüssigkeit.** Die Synovia ist wohl eigentlich kein Transsudat; sie wird aber oft als Anhang zu den Transsudaten abgehandelt.

Die Synovia ist eine gegen Lackmus alkalische, klebrige, fadenziehende, gelbliche, von Zellkernen und Überbleibseln von zerfallenen Zellen getrübte aber auch bisweilen klare Flüssigkeit. Sie enthält ausser *Eiweiss* und Salzen auch eine, in physikalischer Hinsicht dem *Mucin* ähnelnde Substanz. Die Natur dieses mucinähnlichen Bestandteiles der physiologischen Synovia ist noch nicht ermittelt worden. In pathologischer Synovia fand Verf. eine mucinähnliche Substanz, die indessen kein Mucin war. Sie verhielt sich ähnlich wie ein Nukleoalbumin oder ein Nukleoproteid und gab beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz. Auch SALKOWSKI[2] fand in pathologischer Synovia eine mucinähnliche Substanz, welche indessen weder Mucin noch Nukleoalbumin war. Er nennt diese Substanz „Synovin". Synovia.

Die Zusammensetzung der Synovia ist nicht konstant, sondern wechselt je nach Ruhe und Bewegung. Im letzteren Falle ist ihre Menge geringer und ihr Gehalt an dem mucinähnlichen Stoffe, an Eiweiss und Extraktivstoffen grösser, während der Gehalt an Salzen vermindert ist. Dieses Verhalten wird aus den folgenden, von FRERICHS[3] ausgeführten Analysen ersichtlich. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile. Zusammensetzung

	I. Synovia eines im Stall gemästeten Ochsen	II. Synovia eines auf die Weide getriebenen Ochsen
Wasser	969,9	948,5
Feste Stoffe	30,1	51,5
Mucinähnlicher Stoff	2,4	5,6
Albumin und Extraktivstoffe	15,7	35,1
Fett	0,6	0,7
Salze	11,3	9,9

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **44**.

2) HAMMARSTEN, MALYS Jahresber. **12**; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. **131**.

3) WAGNERS Handwörterbuch **3**, Abt. 1, S. 463.

Die Synovia Neugeborener soll mit der von ruhenden Tieren übereinstimmen. Die Flüssigkeit der Bursae mucosae wie auch der Sehnenscheiden soll in qualitativer Hinsicht der Synovia ähnlich sein.

III. Der Eiter.

Allgemeine Eigenschaften des Eiters.

Der Eiter ist eine gelbgraue oder gelbgrüne, rahmähnliche Masse von schwachem Geruch und einem faden, süsslichen Geschmack. Er besteht aus einer Flüssigkeit, dem *Eiterserum*, und den in ihr aufgeschwemmten festen Partikelchen, den *Eiterzellen*. Die Menge dieser Zellen schwankt so bedeutend, dass der Eiter das eine Mal dünnflüssig, das andere dagegen so dick ist, dass kaum ein Tropfen Serum erhalten werden kann. Diesem Verhalten entsprechend schwankt auch das spez. Gewicht sehr, zwischen 1,020 und 1,040, ist aber gewöhnlich 1,031—1,033. Die Reaktion des frischen Eiters ist regelmässig alkalisch, kann aber durch Zersetzung unter Bildung von freien Fettsäuren, Glyzerinphosphorsäure und auch Milchsäure, neutral oder sauer werden. Durch Fäulnis mit Ammoniakentwickelung kann sie umgekehrt stärker alkalisch werden.

Bei der chemischen Untersuchung des Eiters müssen das Eiterserum und die Eiterkörperchen gesondert analysiert werden.

Das Eiterserum.

Das Eiterserum. Der Eiter gerinnt weder spontan, noch nach Zusatz von defibriniertem Blut. Die Flüssigkeit, in welcher die Eiterkörperchen aufgeschwemmt sind, ist also nicht mit dem Plasma, sondern eher mit dem Serum zu vergleichen. Das Eiterserum ist blassgelb, gelblich-grün oder bräunlich-gelb und reagiert gegen Lackmus alkalisch. Es enthält hauptsächlich dieselben Bestandteile wie das Blutserum, daneben aber bisweilen, wenn nämlich der Eiter längere Zeit in dem Körper verweilt hat, ein wie es scheint durch Mazeration der Eiterzellen aus der hyalinen Substanz derselben entstandenes Nukleoalbumin oder Nukleoproteid, welches von Essigsäure gefällt und von überschüssiger Säure nur sehr schwer gelöst wird (*Pyin* älterer Autoren). Das Eiterserum enthält ferner, wenigstens in mehreren Fällen, auffallenderweise kein Fibrinferment. In den Analysen HOPPE-SEYLERS[1]) enthielt das Eiterserum in 1000 Teilen:

	I	II
Wasser	913,7	905,65
Feste Stoffe	86,3	94,35
Eiweissstoffe	63,23	77,21
Lecithin	1,50	0,56
Fett	0,26	0,29
Cholesterin	0,53	0,87
Alkoholextraktstoffe	1,52	0,73
Wasserextraktstoffe	11,53	6,92
Anorganische Stoffe	7,73	7,77

1) Med. chem. Untersuch. S. 490.

Die Asche des Eiterserums hatte folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile Serum berechnet:

	I	II
NaCl	5,22	5,39
Na_2SO_4	0,40	0,31
Na_2HPO_4	0,98	0,46
Na_2CO_3	0,49	1,13
$Ca_3(PO_4)_2$	0,49	0,31
$Mg_3(PO_4)_2$	0,19	0,12
PO_4 (zu viel gefunden)		0,05

Die Eiterkörperchen sollen nach der allgemeinen Ansicht zum allergrössten Teil ausgewanderte Leukocyten sein, und ihre chemische Beschaffenheit ist damit auch in der Hauptsache angegeben. Als mehr zufällige Formelemente des Eiters sind Molekularkörnchen, Fettkügelchen und rote Blutkörperchen anzusehen.

Die Eiterzellen können von dem Serum durch Zentrifugieren oder Dekantation, direkt oder nach Verdünnung mit einer Lösung von Glaubersalz in Wasser (1 Vol. gesättigter Glaubersalzlösung und 9 Vol. Wasser), getrennt und dann mit derselben Lösung in analoger Weise wie die Blutkörperchen gewaschen werden. Eiterzellen.

Die Hauptbestandteile der Eiterkörperchen sind Eiweissstoffe, unter denen ein in Wasser unlösliches Nukleoproteid, welches mit Kochsalzlösung von 10 p. c. zu einer zähen, schleimigen Masse aufquillt, in grösster Menge vorzukommen scheint. Diese Proteidsubstanz, welche auch in verdünntem Alkali sich löst, davon aber rasch verändert wird, nennt man die *hyaline Substanz* ROVIDAS und von ihr rührt die Eigenschaft des Eiters, von einer Kochsalzlösung in eine schleimähnliche Masse umgewandelt zu werden, her. Ausser dieser Substanz hat man auch in den Eiterzellen gefunden: ein bei 48—49° C gerinnendes *Globulin* ferner Serumglobulin (?), *Serumalbumin*, eine dem geronnenen Eiweisse nahestehende Substanz (MIESCHER) und endlich auch Pepton oder *Albumose* (HOFMEISTER)[1]. Auffallenderweise hat man in den Eiterzellen kein Nukleohiston oder Histon nachweisen können. Eiweissstoffe der Eiterzellen.

Ausser dem Eiweisse sind in dem Protoplasma der Eiterzellen auch *Lecithin*, *Cholesterin*, *Xanthinstoffe*, *Fett* und *Seifen* gefunden worden. Als Zersetzungsprodukt einer protagonähnlichen Substanz (vergl. Kapitel 12) fand HOPPE-SEYLER im Eiter *Cerebrin*. KOSSEL und FREYTAG[2]) haben aus Eiter zwei andere, zu der Cerebringruppe (vergl. Kapital 12) gehörende Stoffe, das *Pyosin* und das *Pyogenin* isoliert. *Glykogen* soll nach HOPPE-SEYLER[3]) nur in der lebenden, kontraktilen weissen Blutzelle, nicht aber in den toten Eiterkörperchen vorkommen. Mehrere andere Forscher haben indessen auch im Eiter Glykogen gefunden. Die Zellkerne enthalten *Nuklein* und *Nukleoproteide*. Extraktivstoffe.

Hinsichtlich des Vorkommens von *Enzymen* in den Eiterzellen ist es be-

1) MIESCHER in HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 441; HOFMEISTER, Zeitschrift f. physiol. Chem. **4**.

2) Ebenda **17**, S. 452.

3) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem. S. 790.

sonders bemerkenswert, dass man in denselben weder Thrombin noch Prothrombin gefunden hat, trotzdem diese Stoffe nach der gang und gäbe Ansicht aus den Leukocyten stammen und auch aus den Thymusleukocyten erhältlich sind. Von grossem Interesse ist ferner das Vorkommen in den Eiterzellen von proteolytischem Enzym, welches nicht nur für die intrazelluläre Verdauung und den Gehalt der Eiterzellen an Albumose, sondern auch für die Lösung der Fibringerinnseln und pneumonischen Infiltrationen von grosser Bedeutung ist (F. MÜLLER, O. SIMON)[1].

Proteolytisches Enzym.

Die *Mineralstoffe* der Eiterkörperchen sind Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium und Eisen. Ein Teil des Alkalis findet sich als Chloride, der Rest, wie die Hauptmenge der übrigen Basen, als Phosphate.

Die quantitative Zusammensetzung der Eiterzellen war in den Analysen HOPPE-SEYLERS die unten folgende. Sämtliche Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Trockensubstanz. Auch die Zahlen für die Mineralstoffe sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

	I		II	Mineralstoffe	
Eiweissstoffe	137,62	685,85	673,69	NaCl	4,35
Nuklein	342,57			$Ca_3(PO_4)_2$	2,05
Unlösliche Stoffe	205,66			$Mg_3(PO_4)_2$	1,13
Lecithin	143,83		75,64	$FePO_4$	1,06
Fett			75,00	PO_4	9,16
Cholesterin	74,0		72,83	Na	0,68
Cerebrin	51,99		102,84	K	Spuren (?)
Extraktivstoffe	44,33				

MIESCHER hat dagegen andere Zahlen für die Alkaliverbindungen gefunden. Er fand nämlich: Kaliumphosphat 12, Natriumphosphat 6,1, Erdphosphate und Eisenphosphat 4,2, Chlornatrium 1,4 und Phosphorsäure in organischer Verbindung 3,14—2,03 p. m.

In längere Zeit in Kongestionsabscessen stagniertem Eiter hat man Pepton (Albumose), *Leucin* und *Tyrosin*, freie *fette Säuren* und *flüchtige Fettsäuren*, wie Ameisensäure, Buttersäure und Valeriansäure gefunden. Im Eiter sind auch bisweilen angeblich *Chondrin* (?) und *Glutin* (?), *Harnstoff*, *Traubenzucker* (bei Diabetes), *Gallenfarbstoffe* und *Gallensäuren* (bei katarrhalem Ikterus) gefunden worden.

Abnorme Bestandteile.

Pyin, Pyinsäure, Chlorrhodinsäure

Als mehr spezifische aber nicht konstante Bestandteile des Eiters sind folgende Stoffe angegeben worden: *Pyin*, welches ein von Essigsäure fällbares Nukleoproteid zu sein scheint, und ferner *Pyinsäure* und *Chlorrhodinsäure*, welche jedoch als gar zu wenig studierte Stoffe hier nicht weiter abgehandelt werden können.

Man hat in mehreren Fällen eine blaue, seltener eine grüne Farbe des Eiters beobachtet. Dies rührt von der Gegenwart von Mikroorganismen (Bacillus pyocyaneus) her. Aus solchem Eiter haben FORDOS und LÜCKE[2]) teils einen kristallisierenden blauen Farbstoff, Pyocyanin, und teils einen gelben, Pyoxanthose, welcher durch Oxydation aus ersterem entsteht, isoliert.

---

1) FR. MÜLLER, Verhandl. Nat. Gesellsch. zu Basel 1901; O. SIMON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**.

2) FORDOS, Compt. rend. **51** u. **56**; LÜCKE, Arch. f. klin. Chirurg. **3**; BOLAND, Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. I. **25**.

Anhang.

Lymph- und Blutgefäss-Drüsen.

Die Lymphdrüsen. In den Zellen der Lymphdrüsen finden sich die schon oben (Kapitel 5, S. 118 u. 119) besprochenen, in Zellen überhaupt vorkommenden Proteinsubstanzen. Nach BANG[1]) enthalten sie zwar nukleinsaures Histon (*Nukleohiston*), aber in geringerer Menge und von etwas anderer Art als das bisher am besten studierte sog. Nukleohiston aus der Thymusdrüse. Als Produkte einer Autolyse können auch Albumosen vorkommen. Bei langdauernder tiefgreifender Autolyse von Lymphdrüsen fand REH[2]) als Spaltungsprodukte: Ammoniak, Tyrosin, Leucin (etwas weniger), Thymin und Uracil. Ausser den übrigen gewöhnlichen Gewebsbestandteilen, wie Kollagen, Retikulin, Elastin und Nuklein, hat man in den Lymphdrüsen auch *Cholesterin*, *Fett*, *Glykogen*, *Fleischmilchsäure*, *Xanthinstoffe* und *Leucin* gefunden. In den Inguinaldrüsen einer alten Frau fand OIDTMANN 714,32 p. m. Wasser, 284,5 p. m. organische und 1,16 p. m. anorganische Substanz. In den Zellen der Mesenteriallymphdrüsen vom Ochsen fand BANG[3]) 804,1 p. m. Wasser, 195,9 feste Stoffe, 137,8 Gesamtproteinstoffe, 6,7 nukleinsaures Histon, 10,6 Nukleoproteid, 47,6 alkohollösliche Stoffe und 10,5 p. m. Mineralstoffe. Lymphdrüsen.

Die Thymus. Die Zellen dieser Drüse sind sehr reich an Nukleinstoffen und verhältnismässig arm an gewöhnlichem Eiweiss, dessen Natur übrigens noch nicht näher studiert ist. Das Hauptinteresse knüpft sich wesentlich an die Nukleinsubstanzen an. Aus dem Wasserextrakte der Drüse haben zuerst KOSSEL und LILIENFELD durch Ausfällen mit Essigsäure und weiteres Reinigen eine Proteinsubstanz, das allgemein bekannte *Nukleohiston*, dargestellt. Durch Einwirkung von verdünnter Salzsäure wird das Nukleohiston nach ihnen in Histon und Leukonuklein gespaltet. Das Leukonuklein sollte ein echtes Nuklein, also eine verhältnismässig eiweissarme und phosphorreiche Nukleinsäureeiweissverbindung sein. Über das Nukleohiston liegen neuere Untersuchungen von BANG, MALENGREAU und HUISKAMP[4]) vor, die alle darin übereinstimmen, dass dieses Nukleoproteid keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von mindestens zwei Stoffen ist. Über die Natur dieser Stoffe differieren aber die Ansichten der genannten Forscher noch recht wesentlich, was zum Teil daher rührt, dass man nach verschiedenen Methoden gearbeitet hat, zum Teil aber auch in Nukleohiston.

1) Studier over Nucleoproteider. Kristiania 1902.

2) HOFMEISTERS Beitr. **3**.

3) l. c.

4) LILIENFELD, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; KOSSEL, ebenda **30** u. **31**; BANG, ebenda **30** u. **31**, ferner Arch. f. Math. og Naturvidenskab **25**, Kristiania 1902 und HOFMEISTERS Beitr. **1** u. **4**; MALENGREAU, La Cellule **17** u. **19**; HUISKAMP, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, **34** u. **39**.

der grossen Veränderlichkeit der hier in Rede stehenden Stoffe begründet sein dürfte.

Ausser dem eigentlichen Nukleohiston, B-Nukleoalbumin von MALENGREAU, enthält das LILIENFELDsche Histon ein zweites Nukleoproteid, welches von BANG und HUISKAMP einfach als Nukleoproteid, von MALENGREAU als A-Nukleoalbumin bezeichnet wird. Dieses Proteid, welches nur gegen 1 p. c. Phosphor enthält und welches vielleicht mit dem schon von LILIENFELD in der Thymus gefundenen Nukleoproteide identisch sein dürfte, liefert als nächstes Spaltungsprodukt ein Nuklein, nicht aber Nukleinsäure. Als zweites Spaltungsprodukt liefert es nach MALENGREAU das A-Histon, welches durch leichtere Fällbarkeit für Magnesium- und Ammoniumsulfat von dem gewöhnlichen B-Histon der Thymusdrüse getrennt werden kann. Das Vorkommen eines A-Histons in der Drüse ist von BANG bestätigt worden. Nach BANG und HUISKAMP liefert aber das Nukleoproteid kein Histon; es liefert nach BANG nur ein Albuminat.

Nukleoproteid.

Das eigentliche Nukleohiston, welches viel reicher an Phosphor ist (das Calciumsalz enthält nach BANG als Mittel 5,23 p. c. P) liefert nach den einstimmigen Angaben der genannten Forscher als das eine Spaltungsprodukt gewöhnliches Histon. Nach BANG, dessen Angabe in diesem Punkte von MALENGREAU bestätigt wurde, spaltet es sich durch Sättigung mit NaCl glatt in Nukleinsäure und Histon, ohne anderes Eiweiss zu liefern. Aus dem Grunde betrachtet BANG diesen Stoff nicht als Nukleohiston im gewöhnlichen Sinne, d. h. nicht als ein Nukleoproteid, sondern als nukleinsaures Histon. Das Nukleohiston verhält sich wie eine Säure, deren Salze, namentlich die Calciumsalze, zuerst von HUISKAMP näher studiert wurden. Bei der Elektrolyse einer Lösung von Nukleohistonalkali in Wasser fand HUISKAMP ferner, dass das Nukleohiston bis auf Spuren an der Anode sich sammelt und dass die Natriumverbindung in der Lösung also ionisiert ist. Die Nukleinsäurehiston-Calciumverbindung ist von BANG in, wie es scheint, reinerem Zustande dargestellt worden, und er fand für dieselbe als Mittel folgende Zusammensetzung: **C** 43,69; **H** 5,60; **N** 16,87; **S** 0,47; **P** 5,23; **Ca** 1,71 p. c. Wo das A-Histon, wenn es nicht, wie MALENGREAU behauptet, in dem Nukleoproteide enthalten ist, zu finden sei, bleibt noch zu erforschen.

Nukleinsaures Histon.

Das nach der Methode von HUISKAMP durch Ausfällung mit $CaCl_2$ dargestellte Nukleohiston soll indessen nach ihm ein Gemenge von zwei Nukleohistonen sein, von denen das eine, das α-Nukleohiston, 4,5 p. c. Phosphor, das andere, das β-Nukleohiston, dagegen nur rund 3 p. c. Phosphor enthält[1]. Da die beiden Nukleohistone ärmer an Phosphor als die von BANG analysierte Nukleinsäurehistonverbindung sind, und da HUISKAMP bei der Spaltung seiner Präparate nicht wie BANG und MALENGREAU reine Nukleinsäure erhielt, bleibt es fraglich, ob HUISKAMP mit genügend reinen Substanzen gearbeitet hat.

Bezüglich der von den genannten Forschern zur Isolierung der fraglichen Stoffe eingeschlagenen Methoden muss auf die Originalaufsätze hingewiesen werden.

Im Anschluss an das s. g. Nukleohiston dürfte auch an den von anderen Forschern als *Gewebefibrinogen* und *Zellfibrinogen* bezeichneten, zu der Blutgerinnung in naher Beziehung gesetzten Proteiden zu erinnern sein, die z. T. Nukleoproteide und z. T. wohl auch Nukleohiston

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

sein dürften. Zu derselben Gruppe gehören auch die von ALEX. SCHMIDT[1]) als wichtige Zellbestandteile beschriebenen Stoffe *Cytoglobin* und *Präglobulin,* von denen das Cytoglobin wohl als die in Wasser lösliche Alkaliverbindung des Präglobulins anzusehen sein dürfte. Den nach vollständiger Erschöpfung mit Alkohol, Wasser und Kochsalzlösung zurückbleibenden Rest der Zellen nannte ALEX. SCHMIDT *Cytin.*

Ausser den nun genannten und den gewöhnlichen, zu der Bindesubstanzgruppe gehörenden Stoffen hat man in der Thymus kleine Mengen *Fett, Leucin, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zucker* und Spuren von *Jodothyrin* gefunden. *Arsen* kommt nach GAUTIER[2]) in sehr kleiner Menge vor und dürfte wohl hier wie in anderen Organen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen stehen. Aus dem Reichtum an Nukleinstoffen erklärt sich der grosse Gehalt an *Purinbasen,* hauptsächlich *Adenin,* deren Menge nach KOSSEL und SCHINDLER[3]) 1,79 p. m. in der frischen Drüse oder 19,19 p. m. in der Trockensubstanz beträgt. Desselben Ursprunges ist wohl auch das von KUTSCHER als Produkt der Selbstverdauung der Drüse, neben Lysin und Ammoniak, erhaltene *Thymin* (und *Uracil?*), wenn auch das letztere dem Histidin seinen Ursprung zu verdanken haben könnte. *Inosit* und *Protagon* sind auch von LILIENFELD[4]) gefunden worden. Die quantitative Zusammensetzung der Lymphocyten aus der Thymus vom Kalbe ist nach LILIENFELDS Analyse folgende. Die Zahlen sind auf 1000 Teile Trockensubstanz berechnet.

Übrige Bestandteile.

Eiweissstoffe . . .	17,7
Leukonuklein . . .	687,9
Histon	86,7
Lecithin	75,1
Fette	40,2
Cholesterin . . .	44,0
Glykogen	8,0

Zusammensetzung.

Die Trockensubstanz der Leukocyten betrug im Durchschnitt 114,9 p. m. Unter den Mineralstoffen der Drüse scheinen Kalium und Phosphorsäure vorherrschend zu sein. LILIENFELD fand unter den alkohollöslichen Stoffen KH_2PO_4.

Bemerkenswert ist es, dass nach den Analysen von BANG[5]) die Thymus etwa ebenso viel Nukleoproteid, aber etwa 5 mal so viel Nukleinsäurehiston wie die Lymphdrüsen enthält — in beiden Fällen auf dieselbe Menge Trockensubstanz berechnet. In der Drüse eines 14 Tage alten Kindes fand OIDTMANN[6]) 807,06 p. m. Wasser, 192,74 p. m organische und 0,2 p. m. anorganische Stoffe.

Die Milz. Die Milzpulpe kann nicht von Blut befreit werden. Diejenige Masse, welche man von der Milzkapsel und dem Balkengewebe durch Auspressen trennen kann und welche in gewöhnlichen Fällen das Material der chemischen Untersuchung darstellt, ist deshalb auch ein Gemenge von Blut- und Milzbestandteilen. Aus diesem Grunde sind auch die Eiweisskörper der Milz nicht

Proteinstoffe der Milzpulpe.

---

1) Vergl. Fussnote 1, S. 119 (Kap. 5).
2) Compt. rend. **129**.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.
4) KUTSCHER, ebenda **34**; LILIENFELD, ebenda **18**.
5) l. c. Arch. f. Math. etc.
6) Zit. nach V. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732.

näher bekannt. Als wahre Milzbestandteile bezeichnet man jedoch *eisenhaltige Albuminate* und besonders eine, in der Siedehitze nicht gerinnende, von Essigsäure fällbare Proteinsubstanz, welche beim Einäschern viel Phosphorsäure und Eisenoxyd liefert [1]).

Übrige Bestandteile.

Die Milzpulpe reagiert in frischem Zustande alkalisch, wird aber bald sauer, was wenigstens zum Teil von der Entstehung freier *Fleischmilchsäure*, zum Teil auch vielleicht von *Glyzerinphosphorsäure*, herrührt. Ausser diesen zwei Säuren sind in der Milz auch *flüchtige Fettsäuren*, wie Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure, ferner *Bernsteinsäure*, *Neutralfette*, *Cholesterin*, Spuren von *Leucin*, *Inosit* (in der Ochsenmilz), *Scyllit*, ein dem Inosit verwandter Stoff (in der Milz der Plagiostomen), *Glykogen* (in der Hundemilz), *Harnsäure*, *Xanthinkörper* und *Jekorin* gefunden worden. LEVENE [2]) hat in der Milz eine *Glukothionsäure*, d. h. eine der Chondroitinschwefelsäure verwandte, mit ihr aber nicht identische Säure, welche mit Orcinsalzsäure eine prächtig violette Färbung gibt, nachgewiesen.

Proteolytisches Enzym.

Unter den in der Milz vorkommenden Enzymen ist von besonderem Interesse das von HEDIN und ROWLAND in ihr zuerst nachgewiesene, auch in Lymphdrüsen, Leber und anderen Organen vorkommende proteolytische Enzym. Dieses, am besten bei saurer Reaktion wirkende Enzym, wirkt nicht nur autolytisch auf die Eiweisskörper der Milz, sondern auch lösend auf Fibrin. Bei der Autolyse der Milz hat LEATHES als Spaltungsprodukte Albumosen, Lysin, Arginin, Histidin, Leucin, Aminovaleriansäure, Asparaginsäure und Tryptophan gefunden. SCHUMM [3]) fand bei der Autolyse der leukämischen Milz ausser Leucin und Tyrosin relativ viel Ammoniak und Lysin.

Eisenhaltige Ablagerungen in der Milz.

Von besonderem Interesse sind ferner unter den Bestandteilen der Milz die von H. NASSE näher studierten *eisenreichen Ablagerungen*, welche aus einer Umwandlung der roten Blutkörperchen hervorgehen und aus eisenreichen Körnchen oder Konglomeraten von solchen bestehen. Diese Ablagerungen kommen nicht in gleicher Menge in der Milz aller Tierarten vor; besonders reichlich finden sie sich in der Milz der Pferde. Die von NASSE [4]) analysierten Körner (aus Pferdemilz) enthielten 840—630 p. m. organische und 160—370 p. m. anorganische Substanz. Diese letztere bestand aus 566—726 p. m. Fe_2O_3, 205 bis 388 p. m. P_2O_5 und 57 p. m. Erden. Die organische Substanz bestand hauptsächlich aus Eiweiss (660—800 p. m.), Nuklein (52 p. m. als Maximum), einem gelben Farbstoffe, Extraktivstoffen, Fett, Cholesterin und Lecithin.

Hinsichtlich der *Mineralbestandteile* ist zu bemerken, dass dem Natrium und der Phosphorsäure gegenüber der Gehalt an Kalium und Chlor gering ist. Die Menge des Eisens ist bei neugeborenen und jungen Tieren klein (LAPICQUE,

1) v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. 4. Aufl., S. 717.
2) LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.
3) HEDIN u. ROWLAND, ebenda **32**; LEATHES, Journal of Physiol. **28**; SCHUMM, HOFMEISTERS Beitr. **3**.
4) MALYS Jahresber. **19**, S. 315.

Krüger und Pernou), bei erwachsenen grösser und bei alten Tieren bisweilen sehr bedeutend. So fand H. Nasse in der trockenen Milzpulpe alter Pferde nahe an 50 p. m. Eisen. Guillemonat und Lapicque[1]) haben das Eisen bei Menschen bestimmt. Sie fanden keinen regelmässigen Zuwachs mit dem Alter und sie fanden in den meisten Fällen 0,17—0,39 p. m. (mit Abzug des Bluteisens), auf frische Substanz berechnet. Ein ungewöhnlich hoher Eisengehalt hängt nicht vom Alter ab, sondern ist ein Residuum chronischer Krankheiten. Mineralstoffe.

Quantitative Analysen der Milz vom Menschen sind von Oidtmann[2]) ausgeführt worden. Bei Männern fand er 750—694 p. m. Wasser und 250 bis 306 p. m. feste Stoffe. Bei einer Frau fand er 774,8 p. m. Wasser und 225,2 p. m. feste Stoffe. Die Menge der anorganischen Stoffe war bei den Männern 4,9—7,4 p. m. und bei der Frau 9,5 p. m. Quantitative Zusammensetzung.

Bezüglich der in der Milz verlaufenden pathologischen Prozesse ist besonders an die reichliche Neubildung von Leukocyten bei der Leukämie und das Auftreten der Amyloidsubstanz (vergl. S. 55) zu erinnern.

Die physiologischen Funktionen der Milz sind, ausser ihrer Bedeutung für die Neubildung der Leukocyten, wenig bekannt. Man hat die Milz als ein Einschmelzungsorgan der roten Blutkörperchen betrachten wollen, und das Vorkommen der obengenannten eisenreichen Ablagerungen scheint wohl auch unzweifelhaft dieser Ansicht das Wort zu reden. Auch zu der Verdauung hat man die Milz in eine bestimmte Beziehung bringen wollen, indem man nämlich (Schiff, Herzen, Gachet und Pachon) dieses Organ in bestimmte Beziehung zu der Erzeugung des Trypsins in dem Pankreas gestellt hat. Für eine solche Beziehung sprechen namentlich die Untersuchungen von Herzen, wenn auch diese verwickelten Verhältnisse noch schwer zu beurteilen sind (vergl. auch Heidenhain, Ewald)[3]). Physiologische Funktion.

Eine Vermehrung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge kommt nach der einstimmigen Erfahrung vieler Forscher (vergl. das Kapitel 15 über Harn) oft bei der linealen Leukämie vor, während umgekehrt eine Verminderung der Harnsäure im Harne unter dem Einflusse grosser Dosen des Milzabschwellung bewirkenden Chinins stattfinden soll. Man hat hierin einen Wahrscheinlichkeitsbeweis für eine nähere Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung sehen wollen. Diese Beziehung ist von Horbaczewski näher studiert worden. Er hat nämlich gefunden, dass, wenn man Milzpulpe und Blut von Kälbern bei einer bestimmten Versuchsanordnung bei Bluttemperatur und Gegenwart von Luft aufeinander Beziehung zu der Harnsäurebildung.

1) Lapicque, Malys Jahresber. **20**; L. u. Guillemonat, Compt. rend. de Soc. biol. **48** und Arch. de Physiol. (5) **8**; Krüger u. Pernou, Zeitschr. f. Biologie **27**; Nasse, zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem. S. 720.

2) Zit. nach v. Gorup-Besanez, Lehrb. 4. Aufl., S. 719.

3) Schiff, zit. nach Herzen, Pflügers Arch. **30**, S. 295 u. 308 und **84** und Malys Jahresberichte **18**; Gachet u. Pachon, Arch. de Physiol. (5) **10**; Heidenhain in L. Hermanns Handb. d. Physiol. **5** Absonderungsvorgänge S. 206; Ewald, Verhandl. d. physiol. Gesellsch. in Berlin 1878. Vergl. auch Kap. 9.

einwirken lässt, erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden. Bei anderer Versuchsanordnung erhielt er aus der Milzpulpe zwar Xanthinkörper aber keine oder fast keine Harnsäure. HORBACZEWSKI [1]) hat ferner gezeigt, dass diese Harnsäure aus dem Nuklein der Milz stammt, welches also je nach der Versuchsanordnung Harnsäure oder Xanthinkörper gibt. Eine Beziehung der Milz zu der Harnsäurebildung ist nunmehr auch wegen des grossen Nukleingehaltes dieses Organes schon a priori anzunehmen; dass aber die Milz, anderen nukleinreichen Organen gegenüber, eine besondere Beziehung zu der Harnsäurebildung haben würde, ist weder bewiesen noch wahrscheinlich (vergl. Kap. 15).

Wie die Leber hat auch die Milz die Fähigkeit, fremde Stoffe, Metalle und Metalloide, zurückzuhalten.

Die Schilddrüse. Die Natur der verschiedenen, in der Schilddrüse vorkommenden Proteinsubstanzen ist allerdings noch nicht hinreichend aufgeklärt worden; gegenwärtig kennt man aber, hauptsächlich durch die Untersuchungen von OSWALD, wenigstens zwei Stoffe, welche Bestandteile des sog. Sekretes der Drüse, des Kolloides, sind. Der eine, das *Jodthyreoglobulin*, verhält sich wie ein Globulin; der andere ist ein Nukleoproteid (vergl. auch GOURLAY) [2]). Das in der Drüse vorkommende Jod kommt ausschliesslich in dem ersteren vor, während dagegen das von GAUTIER und BERTRAND [3]) als normaler Bestandteil nachgewiesene Arsen in Beziehung zu den Nukleinsubstanzen zu stehen scheint.

Bestandteile der Schilddrüse.

Nach OSWALD kommt indessen das Jodthyreoglobulin nur in solchen Drüsen, welche Kolloid führen, vor, während die kolloidfreien Drüsen, die parenchymatösen Kröpfe und die Drüsen Neugeborener, jodfreies Thyreoglobulin enthalten. Das Thyreoglobulin jodiert sich erst beim Austritt aus den Follikelzellen zu Jodthyreoglobulin. Ausser den nun genannten Stoffen hat man in der Thyreoidea *Leucin*, *Xanthin*, *Hypoxanthin*, *Jodothyrin*, *Milch- und Bernsteinsäure* gefunden. In der Schilddrüse einer alten Frau fand OIDTMANN [4]) 822,4 p. m. Wasser, 176,6 p. m. organische und 0,9 p. m. anorganische Stoffe. Bei einem 14 Tage alten Kinde fand er: Wasser 772,1, organische Stoffe 223,5 und anorganische Stoffe 4,4 p. m.

Bei „Struma cystica" fand HOPPE-SEYLER in den kleinen Drüsenräumen fast kein Eiweiss, sondern vorzugsweise *Mucin;* in den grösseren dagegen fand er viel *Eiweiss*, 70 bis 80 p. m. [5]). In solchen Cysten kommt regelmässig *Cholesterin* vor, bisweilen in so grosser Menge, dass der gesamte Inhalt einen dünnen Brei von Cholesterintäfelchen darstellt. Auch Kristalle von *Calciumoxalat* kommen nicht selten vor. Der Inhalt der Strumacysten hat bisweilen eine von zersetztem Blutfarbstoffe, *Methämoglobin* (und Hämatin?), herrührende, braune Farbe. Auch Gallenfarbstoffe sind in solchen Cysten gefunden worden. (Bezüglich des *Paralbumins* und des *Kolloids*, welche man auch bei Struma cystica und Kolloidentartung gefunden haben soll, vergl. Kap. 13.)

Struma cystica.

1) Monatshefte f. Chem. **10** und Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Klasse **100** Abt. 3.

2) GOURLAY, Journal of Physiol. **16**; OSWALD, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** und Biochem. Zentralbl. **1**, S. 249.

3) GAUTIER, Compt. rend. **129**. Vergl. ferner ebenda **130**, **131**, **134**, **135**; BERTRAND, ebenda **134**, **135**.

4) l. c. S. 732.

5) Physiol. Chem. S. 721.

Von besonderem Interesse sind namentlich diejenigen Substanzen, welche in näherer Beziehung zu den Funktionen der Drüse zu stehen scheinen.

Die vollständige Exstirpation wie auch die pathologische Verödung der Schilddrüse hat schwere, schliesslich zum Tode führende Störungen zur Folge. Beim Hunde stellen sich nach der totalen Exstirpation Störungen von seiten des Nerven- und Muskelsystemes, wie Zittern und Krämpfe, ein, und der Tod erfolgt meistens innerhalb kurzer Zeit, am öftesten während eines Krampfanfalles[1]. Beim Menschen treten verschiedene Störungen auf, wie nervöse Symptome, Abnahme der Intelligenz, Trockenheit der Haut, Ausfallen der Haare und überhaupt diejenigen Symptome, die man unter dem Namen Kachexia thyreopriva zusammengefasst hat und die allmählich zum Tode führen. Unter diesen Symptomen ist besonders die eigentümliche, als Myxödem bezeichnete schleimige Infiltration und Wucherung des Bindegewebes zu nennen. Es hat sich nun weiter herausgestellt, dass man der schädlichen Wirkung der Thyreoideaausschaltung durch künstliche Einführung von Extrakten der Schilddrüse in den Körper und sogar durch Verfütterung von Schilddrüsensubstanz entgegenwirken kann. Andererseits beobachtet man auch bei Verabreichung von zu grossen Mengen Schilddrüsensubstanz sowohl bei Menschen wie bei Tieren gefahrdrohende Symptome und Störungen, unter denen in physiologisch-chemischer Hinsicht namentlich der bei andauernder Verfütterung von Thyreoideapräparaten sich einstellende, krankhaft vermehrte Zerfall von Körpereiweiss hervorzuheben ist.

Exstirpation der Schilddrüse.

Wirkungen der verfütterten Drüse.

Es müssen also in der Drüse spezifisch wirksame Substanzen enthalten sein. Inwieweit die von einigen Forschern, S. FRÄNKEL, DRECHSEL und KOCHER[2] gefundenen, noch nicht hinreichend charakterisierten Basen hierbei in Betracht kommen, lässt sich gegenwärtig nicht sagen. Dass aber die spezifisch wirksame Substanz, wenn nicht ausschliesslich wenigstens zum allergrössten Teile, wie NOTKIN[3] zuerst gezeigt hat, eine Proteinsubstanz, NOTKINS Thyreoproteid, OSWALDS Thyreoglobulin, ist, scheint nunmehr sichergestellt zu sein. Dies widerspricht nicht der Ansicht von BAUMANN und ROOS, dass die wirksame Substanz Jodothyrin sei, denn das letztere entsteht als Spaltungsprodukt aus dem Jodthyreoglobulin.

Spezifische Bestandteile.

Jodothyrin wurde von BAUMANN, welcher als erster den Jodgehalt der Schilddrüse gefunden und, namentlich zusammen mit ROOS[4], die Bedeutung desselben für die physiolo-

1) Abweichende Angaben über die Unentbehrlichkeit der Schilddrüse findet man bei H. MUNK, VIRCHOWS Arch. **150**.

2) FRÄNKEL, Wien. med. Blätter 1895 u. 1896; DRECHSEL u. KOCHER, Zentralbl. f. Physiol. **9**, S. 705.

3) Wien. med. Wochenschr. 1895 und VIRCHOWS Arch. **144**, Suppl. S. 224.

4) Über diesen Gegenstand vergl. man BAUMANN u. ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**, ferner BAUMANN, Münch. med. Wochenschr. 1896; BAUMANN u. GOLDMANN, ebenda; ROOS ebenda. Reichhaltige Literaturangaben über die Wirkung des Jodothyrins und der Thyreoideapräparate findet man bei ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**, S. 18. Bezüglich der Wirkung auf Eiweisszerfall und Stoffwechsel vergl. man F. VOIT, Zeitschrift f. Biologie **35**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **67** und ANDERSSON u. BERGMAN, Skand. Arch. f. Physiologie **8**.

gische Wirksamkeit der Drüse gezeigt hat, als die einzig wirksame Substanz betrachtet. Das Jodothyrin. Jodothyrin erhielt BAUMANN nach dem Sieden der Drüsenmasse mit verdünnter Schwefelsäure als eine amorphe, braune, in Wasser fast unlösliche Masse, die in Alkalien leicht löslich ist und durch Säurezusatz wieder gefällt wird. Das Jodothyrin, welches offenbar keine einheitliche Substanz ist, hat einen wechselnden Jodgehalt und ist keine Proteinsubstanz.

Thyreoglobulin

Thyreoglobulin erhielt OSWALD aus dem Wasserauszuge der Drüse durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfat. Es hat die Eigenschaften der Globuline und, abgesehen von dem Jodgehalte, etwa dieselbe Zusammensetzung wie die Eiweissstoffe überhaupt. Der Gehalt an Jod ist schwankend, 0,46 p. c. beim Schwein, 0,86 beim Ochsen und 0,34 beim Menschen. Bei jungen Tieren, welche kein Jod in der Drüse haben, ist das Thyreoglobulin jodfrei. Das Thyreoglobulin geht unter Jodaufnahme in Jodthyreoglobulin über. Durch Zufuhr von Jodsalzen kann man beim lebenden Tiere den Jodgehalt des Thyreoglobulins erhöhen und damit auch dessen physiologische Tätigkeit steigern (OSWALD). Der Gehalt der Drüse an Jod ist übrigens wesentlich von der Nahrung abhängig.

Wirkungsweise der Drüse.

Nach OSWALD soll das Jodthyreoglobulin, als physiologisches Erregungsmittel der nervösen Apparate, regulierend auf den Stoffwechsel einwirken. Durch Wegfall dieser Einwirkung, nach der Verödung oder Exstirpation der Drüse, lassen sich auch nach ihm die deletären Folgen solcher Prozesse oder Eingriffe erklären. Nach BLUM dagegen soll die Schilddrüse dem Blute einen giftigen Stoff, das Thyreotoxalbumin, entnehmen, in sich aufspeichern und durch Aufnahme von Jod unschädlich machen. Auf diese und andere hierher gehörenden Streitfragen kann jedoch hier nicht eingegangen werden.

Bestandteile.

Die Nebennieren. Ausser Eiweiss, Substanzen des Bindegewebes und Salzen hat man in den Nebennieren *Inosit*, Purinbasen, namentlich *Xanthin* (OKER-BLOM)[1]), verhältnismässig viel *Lecithin* und — wohl als Zersetzungsprodukte des letzteren — *Neurin* und *Glyzerinphosphorsäure* gefunden. Die älteren Angaben über das Vorkommen von Benzoesäure, Hippursäure und Gallensäuren sind dagegen zweifelhaft und jedenfalls nicht von neueren Untersuchern (STADELMANN) bestätigt worden. In der Marksubstanz haben schon ältere Forscher, VULPIAN und ARNOLD, ein *Chromogen* gefunden, welches man früher in Beziehung zu der abnormen Pigmentierung der Haut bei der ADDISONschen Krankheit gestellt hat. Dieses Chromogen, welches durch die Einwirkung von Luft, Licht, Alkalien, Jod und anderen Stoffen in ein rotes Pigment umgewandelt wird, scheint dagegen in Beziehung zu der blutdrucksteigernden Substanz der Drüse zu stehen.

Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin). Dass ein Wasserextrakt der Nebennieren eine stark blutdrucksteigernde Wirkung hat, ist namentlich von OLIVIER und SCHÄFER, CYBULSKI und SZYMONOWICZ[2]) gezeigt worden. Die hierbei wirksame Substanz, welche ursprünglich „Sphygmogenin“ genannt

Ein reichhaltiges Verzeichnis der Thyreoidealiteratur der letzten Jahre findet man in MALYS Jahresber. **24** u. **25**. Man vergl. ferner die Arbeiten von BLUM und von OSWALD, zitiert bei dem letzteren in Biochem. Zentralbl. **1**. S. 249.

1) OKER-BLOM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 28; STADELMANN, ebenda 18, wo auch die einschlägige Literatur sich findet.

2) OLIVIER u. SCHÄFER, Proceed. of physiol. Soc. London 1895. Weitere Literaturangaben über die Funktion der Nebennieren findet man bei SZYMONOWICZ, PFLÜGERS Arch. **64**.

wurde, ist später von mehreren Forschern, in erster Linie v. Fürth, Abel, Takamine und Aldrich [1]), untersucht und mit verschiedenen Namen, Suprarenin (v. Fürth), Epinephrin (Abel), Adrenalin (Takamine) belegt worden. Das Adrenalin ist eine in Wasser lösliche, durch Ammoniak fällbare und dabei kristallinisch sich ausscheidende Substanz, deren Veränderlichkeit ihrer genauen Untersuchung Schwierigkeiten bereitet hat. Nach v. Fürth kommt ihr wahrscheinlich die Aldrichsche Formel $C_9H_{13}NO_3$ zu. Sie ist eine cyklische Verbindung, welche nach v. Fürth drei Hydroxylgruppen und eine Methylamingruppe enthält und für die er die folgende Formel $[(CH_3)NC_2H(OH)]C_6H_6(OH)_2$ als wahrscheinlich ansieht. Das Adrenalin liefert Pyrrol und Skatol und gibt mit Alkali als Spaltungsprodukt Protokatechusäure. Adrenalin und Suprarenin.

Das Adrenalin gibt mit Eisenchlorid eine bei saurer Reaktion smaragdgrüne, bei alkalischer dagegen karminrote Lösung. Es reduziert Fehlings Lösung und ammoniakalische Silberlösung. Das Epinephrin (Abel) wird von vielen Alkaloidreagenzen gefällt und gibt Farbenreaktionen mit Mandelins Alkaloidreagens und mit Permanganat und Schwefelsäure. In diesem Punkte liegen indessen die Verhältnisse noch nicht ganz klar. Nach Abel, welcher seinem Epinephrin die Formel $C_{10}H_{13}NO_3$ gibt, soll nämlich die mit Ammoniak ausgefällte kristallinische Substanz, $C_{10}H_{13}NO_3 + {}^1/_2H_2O$ (Epinephrinhydrat), welche wohl dem Adrenalin anderer Forscher entsprechen würde, nicht die Alkaloideigenschaften des Epinephrins besitzen, erhält aber dieselben durch Einwirkung von Mineralsäuren und geht dann in Epinephrin über. Zur Aufklärung dieser Angaben sind weitere Untersuchungen nötig. Epinephrin.

Als eine Wirkung des Adrenalins hat man wohl die zuerst von Blum nach Injektion von Nebennierenextrakt beobachtete Glykosurie anzusehen, wogegen eine Beteiligung des von Croftan [2]) in den Nebennieren gefundenen diastatischen Enzymes hierbei kaum anzunehmen ist. Nebennierendiabetes.

1) Die hierher gehörende Literatur findet man bei v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**, **26**, **29** und Wien.-Sitzungsber. Math. Nat. Kl. **112**, 1903. Vergl. auch Abel, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; Amer. Journ. of Physiol. 1899 und The John Hopkins Hospital Bull. Nr. **76** (1897), **90** u. **91** (1898), **120** u. **128** (1901), **131** u. **132** (1902); Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**.

2) Blum, Pflügers Arch. **90**; Croftan, ebenda **90**.

Achtes Kapitel.

Die Leber.

Den blutbereitenden Drüsen schliesst sich die grösste aller Drüsen des Organismus, die Leber, nahe an. Die Bedeutung dieses Organes für die physiologische Zusammensetzung des Blutes ist schon daraus ersichtlich, dass das vom Verdauungskanale kommende, mit den daselbst resorbierten Stoffen beladene Blut die Leber erst durchströmen muss, bevor es durch das Herz in die verschiedenen Organe und Gewebe getrieben wird. Dass eine Assimilation der mit dem Pfortaderblute der Leber zugeführten, resorbierten Nährstoffe in diesem Organe wirklich stattfindet, ist wenigstens für die Kohlehydrate sicher bewiesen, und es ist nicht daran zu zweifeln, dass hierbei synthetische Prozesse auftreten. Das Vorkommen synthetischer Prozesse in der Leber ist übrigens durch besondere Beobachtungen ganz sichergestellt. Es können nämlich in der Leber gewisse Ammoniakverbindungen in Harnstoff, bezw. Harnsäure (bei Vögeln), übergehen (vergl. Kap. 15), während auch einige Produkte der Darmfäulnis, wie z. B. die Phenole, in der Leber durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren (PFLÜGER und KOCHS, EMBDEN und GLAESSNER) wahrscheinlich auch in gepaarte Glukuronsäuren (EMBDEN) übergeführt werden können[1]). Die Leber hat ferner die Fähigkeit, heterogene Stoffe aus dem Blute aufzunehmen und zurückzuhalten, und dies gilt nicht nur von den verschiedenen Metallen, sondern auch, wie von SCHIFF und LAUTENBERGER, JAQUES, HEGER und besonders von ROGER gezeigt worden ist, von Alkaloiden, welche vielleicht zum Teil auch in der Leber umgesetzt werden. Auch Toxine werden von der Leber zurückgehalten, und dieses Organ übt also, den Giften gegenüber, eine Schutzwirkung aus[2]). Umgekehrt kommen aber auch der Leber selbst giftige Wirkungen zu, wie die Untersuchungen von BOUCHARD, ROGER und MAIRET und VIRES[3]) gelehrt haben.

Chemische Prozesse in der Leber.

---

1) PFLÜGER u. KOCHS, PFLÜGERS Arch. **20** u. **24**; EMBDEN u. GLAESSNER, HOFMEISTERS Beitr. **1**; EMBDEN, ebenda **2**.

2) Vergl. ROGER: Action du foie sur les poisons. Paris 1887, wo man auch die ältere Literatur findet. Vergl. ferner: BOUCHARD, Leçons sur les autointoxications dans les Maladies. Paris 1887 und E. KOTLIAR in Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg **2**.

3) Vergl. MAIRET u. VIRES, Arch. de Physiol. (5) **9**.

Wenn also die Leber von assimilatorischer Bedeutung ist und wenn sie reinigend auf das vom Verdauungskanale kommende Blut wirkt, so ist sie jedoch gleichzeitig auch ein sekretorisches Organ, welches eine spezifische Flüssigkeit, die Galle, absondert, bei deren Entstehung rote Blutkörperchen zu grunde gehen oder jedenfalls ein Bestandteil derselben, das Hämoglobin, umgesetzt wird. Dass die Leber umgekehrt während des Fötallebens ein Organ für die Neubildung von roten Blutkörperchen ist, hat man auch angenommen.

Dass die chemischen Vorgänge in diesem Organe von mannigfacher Art sind und von grosser Bedeutung für den Organismus sein müssen, ist leicht einzusehen. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sind auch durch die Untersuchungen der letzten Zeit über die Enzyme der Leber wie über die autolytischen Vorgänge in diesem Organe[1]) nicht unwesentlich erweitert worden; aber trotzdem müssen wir leider gestehen, dass wir über die Art und den Umfang dieser Vorgänge nur wenig wissen. Unter den Produkten dieser chemischen Vorgänge gibt es indessen zwei, die von besonderer Wichtigkeit sind und in diesem Kapitel abgehandelt werden müssen, nämlich das Glykogen und die Galle. Bevor wir zum Studium dieser Produkte übergehen, möchte jedoch eine kurze Besprechung der Bestandteile und der chemischen Zusammensetzung der Leber vorausgeschickt werden.

Chemische Prozesse in der Leber.

Die Reaktion der Leberzellen ist während des Lebens gegen Lackmus alkalisch, wird aber nach dem Tode sauer infolge einer Bildung von Milchsäure, hauptsächlich Gärungsmilchsäure und anderen organischen Säuren (MORISHIMA, MAGNUS-LEVY)[2]). Dabei findet vielleicht auch eine Gerinnung des Protoplasmaeiweisses in der Zelle statt. Einen bestimmten Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des toten und des noch lebenden, nicht geronnenen Protoplasmas hat man jedoch nicht sicher finden können.

Veränderungen nach dem Tode.

Die *Eiweissstoffe* der Leber sind zuerst von PLÓSZ näher untersucht worden. Er fand in der Leber eine in das wässerige Extrakt übergehende, bei + 45° C *gerinnende Eiweisssubstanz*, ferner ein bei + 75° C koagulierendes *Globulin*, ein bei + 70° C koagulierendes *Nukleoalbumin* und endlich einen, dem *geronnenen Eiweisse* nahestehenden, bei Zimmertemperatur in verdünnten Säuren oder Alkalien unlöslichen, in der Wärme dagegen in Alkali unter Umwandlung in Albuminat sich lösenden Eiweisskörper. HALLIBURTON[3]) fand in den Leberzellen zwei Globuline, von denen das eine bei 68—70° C, das andere dagegen bei + 45 à 50° C koagulierte. Er fand ferner neben Spuren von Albumin ein Nukleoproteid mit einem Gehalte von 1,45 p. c. Phosphor und einer Gerinnungstemperatur von 60° C. Ausser den genannten Eiweissstoffen enthalten indessen die Leberzellen, wovon man sich leicht überzeugen kann, in reichlicher Menge schwerlösliche Proteinstoffe (vergl. PLÓSZ). Die Leber enthält

Proteinstoffe.

1) Vergl. namentlich die Arbeiten von JACOBY in Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; CONRADI, HOFMEISTERS Beitr. I.; A. MAGNUS-LEVY, ebenda II.

2) MORISHIMA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**; MAGNUS-LEVY l. c.

3) PLÓSZ, PFLÜGERS Arch. **7**; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **13**, Suppl. 1892.

Proteinsubstanzen der Leber.

auch, wie zuerst besonders von St. Zaleski gezeigt und darauf von vielen anderen bestätigt wurde, eisenhaltige Eiweisskörper verschiedener Art[1]). Die Hauptmenge der Proteinsubstanzen in der Leber scheint auch in der Tat aus eisenhaltigen Nukleoproteiden zu bestehen. Beim Sieden der Leber mit Wasser spaltet sich ein solches Nukleoproteid, vielleicht auch mehrere, und es bleibt in der Lösung ein nukleinsäurereicheres Nukleoproteid, bezw. ein Gemenge von solchen, welches mit Säure ausgefällt werden kann, zurück. Dieses, von Schmiedeberg[2]) Ferratin genannte Proteid oder Proteidgemenge, liefert bei der Spaltung mit Säuren ausser Nukleinbasen[3]) auch eine Pentose, die, wie Wohlgemuth[4]) gezeigt hat, l-Xylose ist.

Farbstoffe

Der gelbe oder braune Farbstoff der Leber ist bisher nur wenig untersucht worden. Dastre und Floresco[5]) unterscheiden bei den Rückgratstieren und einigen Evertebraten einen wasserlöslichen, eisenhaltigen Farbstoff, Ferrine, und einen in Chloroform löslichen, in Wasser unlöslichen Farbstoff Chlorochrome. Sie haben indessen diese Farbstoffe nicht in reinem Zustande isoliert. Bei einigen Evertebraten kommt auch von der Nahrung stammendes Chlorophyll in der Leber vor.

Das Fett in der Leber.

Das *Fett* der Leber kommt teils als sehr kleine Kügelchen und teils, besonders bei säugenden Kindern und Tieren wie auch nach einer fettreichen Nahrung, als etwas grössere Fetttröpfchen vor. Das Auftreten einer Fettinfiltration, d. h. also eines Fetttransportes in die Leber, kommt indessen nicht nur bei Aufnahme von überschüssigem Fett mit der Nahrung (Noel-Paton), sondern auch, durch Einwanderung aus anderen Körperteilen, unter abnormen Verhältnissen wie bei der Vergiftung mit Phosphor, Phlorhizin und einigen anderen Stoffen vor (Leo, Rosenfeld u. a.)[6]). Wird die Menge des Fettes in der Leber durch Fettinfiltration stark vermehrt, so nimmt das Wasser entsprechend ab, während die Gesamtmenge der übrigen festen Stoffe verhältnismässig wenig verändert wird. Dagegen kann eine Änderung derart eintreten, dass infolge des zwischen Glykogen und Fettgehalt bestehenden Gegensatzes (Rosenfeld) eine fettreiche Leber regelmässig arm an Glykogen ist. Umgekehrt ist die nach reichlicher Kohlehydratfütterung glykogenreiche Leber arm an Fett.

Die Zusammensetzung des Leberfettes scheint nicht nur bei verschiedenen Tieren eine verschiedene, sondern auch unter verschiedenen Umständen eine wechselnde zu sein. So hat z. B. Noel-Paton bei Menschen und mehreren Tieren das Leberfett ärmer an Ölsäure und dementsprechend von höherem

1) St. Zaleski, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**, S. 486; Woltering, ebenda **21**; Spitzer, Pflügers Arch. **67**.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **33**; vergl. auch Vay, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

3) Vergl. Beccari, Arch. italiennes de Biologie **38**.

4) Vergl. Salkowski. Berlin. klin. Wochenschr. 1895; Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; Blumenthal, Zeitschr. f. klin. Med. **34**; Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenschr. 1900 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

5) Arch. de Physiol. (5) **10**.

6) Noel-Paton, Journ. of Physiol. **19**; Leo, Zeitschr. f physiol. Chem. **9**; Athanasiu, Pflügers Arch. **74**; Taylor, Journ. of exp. Med. **4**; Kraus u. Sommer, Hofmeisters Beitr. **2**; Rosenfeld, Zeitschr. f. klin. Med. **36**. Vergl. ferner Rosenfeld, Ergebnisse der Physiologie **1**. Abt. 1.

Schmelzpunkt als das Fett des Unterhautbindegewebes gefunden, während ROSENFELD [1]) dagegen beim Hunde nach Fütterung mit Hammelfett ein umgekehrtes Verhalten beobachtete.

Lecithin ist ebenfalls ein normaler Bestandteil der Leber, dessen Menge nach NOEL-PATON [2]) etwa 23,5 p. m. beträgt. Im Hungerzustande macht das Lecithin nach NOEL-PATON den grössten, bei fettreicher Nahrung dagegen den kleinsten Teil des Ätherextraktes aus. *Cholesterin* kommt nur in geringer Menge vor. Das Ätherextrakt enthält auch einen protagonartigen Stoff, das *Jekorin*. Lecithin.

Das **Jekorin** ist ein von DRECHSEL zuerst in der Pferdeleber, dann auch in der Leber eines Delphines und ferner von BALDI in Leber und Milz von anderen Tieren, in Muskeln und Blut vom Pferde und im Menschengehirn gefundener, seiner Zusammensetzung nach noch nicht sicher bekannter, schwefel- und phosphorhaltiger Stoff. Das Jekorin löst sich in Äther, wird aber aus der Lösung von Alkohol gefällt. Es reduziert Kupferoxyd, und nach dem Sieden mit Alkali erstarrt es beim Abkühlen wie eine Seifengallerte. In dem Kohlenhydratkomplex des Jekorins hat MANASSE Glukose als Osazon nachgewiesen. Durch seine Löslichkeitsverhältnisse und seinen Gehalt an Phosphor kann das Jekorin bei der Untersuchung von Organen oder Geweben auf einen Gehalt an Lecithin zu Fehlern Veranlassung geben. Jekorin.

Die Annahme von BING [3]), dass das Jekorin eine Verbindung von Lecithin und Glukose sei, lässt sich offenbar mit den bisher bekannten Analysen des Jekorins nicht vereinbaren. Das Jekorin enthält nämlich Schwefel, bis zu 2,75 p. c. und ferner ist die Relation P : N im Lecithin gleich 1 : 1, in dem Jekorin dagegen etwa wie 1 : 4.

Unter den *Extraktivstoffen* hat man, abgesehen von dem *Glykogen*, welches später abgehandelt werden soll, in der Leber *Xanthinstoffe* in ziemlich reichlicher Menge gefunden. In 1000 Teilen Trockensubstanz fand KOSSEL [4]) 1,97 *Guanin*, 1,34 *Hypoxanthin* und 1,21 *Xanthin*. Auch *Adenin* findet sich in der Leber. Ferner hat man in der normalen Leber *Harnstoff* und *Harnsäure* (besonders in der Vogelleber), und zwar in grösserer Menge als im Blute, *Paramilchsäure, Leucin* und *Cystin* nachgewiesen. In pathologischen Fällen hat man in der Leber *Inosit* und *Tyrosin* gefunden. Das Vorkommen von *Gallenfarbstoffen* in den Leberzellen unter normalen Verhältnissen ist angezweifelt worden; bei Retention der Galle können die Zellen dagegen den Farbstoff aufnehmen und von ihm gefärbt werden. Extraktivstoffe der Leber.

Die *Mineralstoffe* der Leber bestehen aus Phosphorsäure, Kalium, Natrium, alkalischen Erden und Chlor. Das Kalium herrscht dem Natrium gegenüber vor. Eisen ist ein regelmässiger Bestandteil, dessen Menge sehr zu wechseln scheint. BUNGE fand in den blutfreien Lebern von Katzen und Hunden, meistens von jungen Tieren, 0,01—0,355 p. m. Eisen, auf die frische mit einprozentiger Kochsalzlösung durchgespülte Lebersubstanz berechnet. Auf 10 Kilo Körpergewicht berechnet, betrug die Eisenmenge in den Lebern 3,4—80,1 mg. Neuere

1) Zitiert nach LUMMERT in PFLÜGERS Arch. **71**; Über das Leberfett bei Kindern vergl. man THIEMICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**.

2) l. c. Vergl. auch HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

3) DRECHSEL, Ber. d. sächs. Ges. d. Wissensch. 1886, S. 44 und Zeitschr. f. Biologie **33**; BALDI, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1887, Suppl. S. 100; MANASSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; BING, Zentralbl. f. Physiol. **12** und Skand. Arch. f. Physiol. **9**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**.

Mineralstoffe der Leber.

Bestimmungen des Eisengehaltes der Leber von Kaninchen, Hund, Igel, Schwein und Mensch sind von GUILLEMONAT und LAPICQUE ausgeführt worden. Beim Menschen waren die Schwankungen gross. Beim Manne betrug indessen der Eisengehalt der blutfreien Leber (Blutpigment in Rechnung abgezogen) regelmässig mehr und beim Weibe weniger als 0,20 p. m. (auf das frische, wasserhaltige Organ berechnet). Ein Gehalt über 0,5 p. m. wurde als pathologisch angesehen. Nach BIELFELD[1]), welcher ebenfalls einen grösseren Eisengehalt beim Manne fand, kommt indessen der Unterschied erst nach 20—25 Jahren zum Vorschein. In dieser Altersperiode (von 20—25 Jahren) ist der Eisengehalt am kleinsten.

Der Gehalt der Leber an Eisen kann durch Eisenmittel, auch anorganische Eisensalze, vermehrt werden, und die grösste Eisenablagerung erzielt man nach NOVI[2]) durch hypodermatische Einführung des Eisens. Eine Vermehrung des Eisengehaltes kann auch durch einen reichlichen Zerfall von roten Blutkörperchen wie durch reichliche Zufuhr von gelöstem Hämoglobin zu stande kommen, wobei auch eine Zufuhr von in anderen Organen, wie Milz und Knochenmark, aus dem Blutfarbstoffe entstandenen Eisenverbindungen zu der Leber stattzufinden scheint[3]). Ein Zerfall von Blutfarbstoff unter Abspaltung von eisenreichen Verbindungen findet, wie es scheint, regelmässig bei der Bildung von Gallenfarbstoff in der Leber statt. Aber selbst bei den Evertebraten, die kein Hämoglobin haben, ist die sogenannte Leber reich an Eisen, weshalb auch nach DASTRE und FLORESCO[4]) der Eisengehalt der Leber bei den Evertebraten gänzlich und bei den Vertebraten zum Teil von einer Zersetzung von Blutfarbstoff unabhängig ist. Nach den genannten Forschern hat die Leber durch ihren Gehalt an Eisen eine besonders wichtige oxydative Funktion, welche sie als „fonction martiale“ der Leber bezeichnen.

Das Eisen in der Leber.

Von besonderem Interesse ist der Reichtum der Leber der neugeborenen Tiere an Eisen, ein Verhalten, welches schon aus den Analysen ST. ZALESKIS hervorgeht, besonders aber von KRÜGER, MEYER und PERNOU studiert worden ist. Bei Ochsen und Kühen fanden sie 0,246—0,276 p. m. Eisen (auf die Trockensubstanz berechnet) und bei Rindsföten etwa 10 mal so viel. Die Leberzellen des ca. eine Woche alten Kalbes haben noch einen etwa siebenmal grösseren Eisengehalt als die erwachsener Tiere; dieser Gehalt sinkt aber im Laufe der vier ersten Lebenswochen so weit herab, dass nahezu derselbe Wert wie beim erwachsenen Tiere erreicht wird. Ebenso hat LAPICQUE[5]) gefunden,

1) BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, S. 78; GUILLEMONAT u. LAPICQUE, Compt. rend. de Soc. biol. **48** und Arch. de Physiologie (5) 8; BIELFELD, HOFMEISTERS Beitr. **2**. Vergl. auch SCHMEY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

2) Vergl. Zentralbl. d. Physiol. **16**, 393.

3) Vergl. LAPICQUE, Compt. rend. **124** und SCHURIG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**.

4) Arch. de Physiol. (5) **10**.

5) ST. ZALESKI l. c.; KRÜGER und Mitarbeiter, Zeitschr. f. Biologie **27**; LAPICQUE, MALYS Jahresber. **20**.

dass beim Kaninchen der Gehalt der Leber an Eisen in der Zeit von acht Tagen bis drei Monaten nach der Geburt stetig abnimmt, nämlich von 10 bis zu 0,4 p. m., auf die Trockensubstanz berechnet. „Die fötalen Leberzellen bringen also einen Reichtum an Eisen mit auf die Welt, um ihn dann innerhalb einer gewissen Zeit zu einem, noch näher zu untersuchenden Zweck anderweitig abzugeben.“ Das Eisen findet sich in der Leber teils als Phosphat und teils — und zwar zum allergrössten Teile — in den eisenhaltigen Proteinstoffen (St. Zaleski). Eisengehalt der Leber.

Der Gehalt der Leber an Calcium beträgt nach Krüger[1]) bei ausgewachsenen Rindern nur 0,71 p. m., bei Kälbern dagegen 1,23 p. m. der Trockensubstanz. Bei Rindsföten ist er niedriger als bei Kälbern. Während der Tragzeit sind Eisen und Calcium beim Fötus Antagonisten derart, dass beim Ansteigen des Calciumgehaltes der Leber ein Sinken des Eisengehaltes stattfindet und umgekehrt. Kupfer scheint ein physiologischer Bestandteil zu sein, der namentlich bei den Cephalopoden in reichlicher Menge vorkommt (Henze)[2]). Fremde Metalle, wie Blei, Zink, Arsen u. a. (auch Eisen), werden leicht von der Leber aufgenommen und, wie es scheint, von den Nukleinsubstanzen gebunden (Slowtzoff, v. Zeynek)[3]). Gehalt an Calcium.

In der Leber eines jungen, des plötzlichen Todes verstorbenen Mannes fand v. Bibra[4]) in 1000 Teilen: 762 Wasser und 238 feste Stoffe, darunter 25 Fett, 152 Eiweiss, leimgebende und unlösliche Substanz und 61 Extraktivstoffe.

Das Glykogen und die Glykogenbildung.

Das **Glykogen** ist ein zuerst von Bernard entdecktes, den Stärkearten oder Dextrinen nahe verwandtes Kohlehydrat von der allgemeinen Formel $C_6H_{10}O_5$; nach E. Külz und Bornträger vielleicht $6(C_6H_{10}O_5) + H_2O$. Bei erwachsenen Tieren kommt es in grösster Menge in der Leber, in kleinerer Menge in den Muskeln vor (Bernard, Nasse). Es findet sich übrigens in den allermeisten Geweben des Tierkörpers, wenn auch nur in geringen Mengen. Sein Vorkommen in lymphoiden Zellen, Blut und Eiter ist schon in den vorigen Kapiteln besprochen worden und es scheint ein regelmässiger Bestandteil aller entwickelungsfähigen tierischen Zellen zu sein. In den embryonalen Geweben ist es, wie Bernard und Kühne zuerst gezeigt haben, reichlich vorhanden und es scheint überhaupt ein Bestandteil solcher Gewebe zu sein, in welchen eine lebhafte Zellneubildung und Zellentwickelung stattfinden. So kommt es auch in rasch sich entwickelnden pathologischen Geschwülsten vor (Hoppe-Seyler). Einzelne Tiere, wie gewisse Muscheln (Bizio), Tänien und Askariden (Wein- Vorkommen des Glykogens.

1) Zeitschr. f. Biologie 31.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 33.
3) Slowtzoff, Hofmeisters Beitr. 1; v. Zeynek, vergl. Zentralbl. f. Physiol. 15.
4) Vergl. v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl. 1878. S. 711.

LAND)[1]), sind sehr reich an Glykogen. Auch im Pflanzenreiche, besonders in vielen Pilzen, ist das Glykogen gefunden worden.

Die Menge des Glykogens in der Leber wie auch in den Muskeln hängt wesentlich von der Nahrung ab. Beim Hungern schwindet es grösstenteils nach einiger Zeit, rascher bei kleineren als bei grösseren Tieren, und es verschwindet dabei früher aus der Leber als aus den Muskeln. Nach Aufnahme von Nahrung, besonders wenn diese reich an Kohlehydraten ist, wird die Leber wiederum reich an Glykogen und die grösste Menge davon soll dieses Organ nach KÜLZ im allgemeinen 14—16 Stunden nach der Nahrungsaufnahme enthalten. Der Gehalt der Leber an Glykogen kann nach Aufnahme von reichlichen Mengen Kohlehydraten 120—160 p. m. betragen. Gewöhnlich ist er bedeutend niedriger, 12—30 bis 40 p. m. Wie bei den Tieren soll nach CREMER auch bei Pflanzen (Hefezellen) der Glykogengehalt von der Nahrung abhängig sein. Die Hefezellen enthalten nämlich nach ihm Glykogen, welches in der Karenz bei der Selbstgärung der Hefe aus den Zellen verschwindet, nach dem Eintragen der letzteren in Zuckerlösung aber wieder auftritt.

Glykogengehalt der Leber.

Der Glykogengehalt der Leber (wie auch der Muskeln) hängt auch von der Ruhe und der Arbeit ab, indem er nämlich während der Ruhe wie im Winterschlafe zu-, während der Arbeit dagegen abnimmt. Angestrengte Bewegung kann, wie KÜLZ gezeigt hat, den Glykogengehalt der Leber in wenigen Stunden (bei Hunden) auf ein Minimum reduzieren. Das Muskelglykogen nimmt hierbei weniger stark als das Leberglykogen ab. Bei Kaninchen und Fröschen ist es indessen gelungen (KÜLZ, ZUNTZ und VOGELIUS, FRENTZEL u. a.), durch geeignete Strychninvergiftung die Tiere fast glykogenfrei zu machen. Zu demselben Zwecke führt auch Hungern mit nachfolgender starker Arbeit.

Wirkung Arbeit.

Das Glykogen stellt ein amorphes, weisses, geschmack- und geruchloses Pulver dar. Mit Wasser gibt es eine opalisierende Lösung, die beim Verdunsten auf dem Wasserbade mit einer, nach dem Erkalten wieder verschwindenden Haut sich überzieht. Die Lösung ist dextrogyr, (α) D $= + 196{,}63$ nach HUPPERT. Die spez. Drehung wird jedoch von verschiedenen Forschern etwas verschieden angegeben. Von Jod wird die Lösung, besonders nach Zusatz von etwas NaCl, weinrot gefärbt. Das Glykogen kann Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit in Lösung halten, reduziert dasselbe aber nicht. Eine Lösung von Glykogen in Wasser wird nicht von Quecksilberjodidjodkalium und Salzsäure, wohl aber von Alkohol (nötigenfalls nach Zusatz von etwas NaCl) oder von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Eine durch Kalihydrat (15 p. c. KOH) alkalisch gemachte, wässerige Glykogenlösung wird von dem gleichen Volumen Alkohol von 96 p. c. Tr vollständig gefällt. Gerbsäure fällt ebenfalls das Glykogen. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge erhält man einen weissen körnigen Niederschlag von benzoy-

Eigenschaften und Reaktionen.

[1]) Zeitschr. f. Biologie **41**. Die umfangreiche Literatur über Glykogen findet man bei E. PFLÜGER „Glykogen" in seinen Archive Bd. **96** und bei M. CREMER „Physiologie des Glykogens" in Ergebnisse der Physiologie, Jahrg. **1**, Abt. 1. In dem folgenden wird auch bezüglich der meisten Literaturangaben auf diese zwei Arbeiten hingewiesen.

liertem Glykogen. Das Glykogen wird durch Sättigung seiner Lösung mit Magnesium- oder Ammoniumsulfat bei gewöhnlicher Temperatur vollständig gefällt. Dagegen wird es nicht gefällt von Chlornatrium oder durch halbe Sättigung mit Ammoniumsulfat (NASSE, NEUMEISTER, HALLIBURTON, YOUNG)[1]). Bei anhaltendem Sieden mit verdünnter Kalilauge von 1—2 p. c. kann das Glykogen mehr oder weniger verändert werden, insbesondere wenn es vorher der Einwirkung von Säure oder vom BRÜCKEschen Reagenze (vergl. unten) ausgesetzt gewesen ist (PFLÜGER). Durch Sieden mit starker Kalilauge (sogar von 36 p. c.) wird es dagegen nicht geschädigt (PFLÜGER). Von diastatischen Enzymen wird das Glykogen, je nach der Natur des Enzymes, in Maltose oder Glukose übergeführt. Verdünnte Mineralsäuren führen es in Glukose über. Als Zwischenstufen bei der Saccharifikation treten nach CHR. TEBB[2]) verschiedene Dextrine auf, je nachdem die Hydrolyse mittelst Mineralsäuren oder Enzymen bewirkt wird. Inwieweit das Glykogen verschiedener Tiere und verschiedener Organe dasselbe sei, ist noch nicht hinreichend untersucht worden. Ebenso steht es noch dahin, ob alles Glykogen in der Leber als solches vorkommt oder zum Teil an Eiweiss gebunden ist (PFLÜGER-NERKING). Nach SEEGEN[3]) findet sich in der Leber eine stickstoffhaltige Kohlehydratsubstanz, die nach ihm vielleicht als eine Zwischenstufe bei der Kohlehydratbildung aus Eiweiss anzusehen ist. Eigenschaften.

Die Reindarstellung des Glykogens (am einfachsten aus der Leber) geschieht gewöhnlich nach der von BRÜCKE angegebenen Methode, deren Hauptzüge die folgenden sind. Unmittelbar nach dem Tode des Tieres wird die Leber in siedendes Wasser geworfen, fein zerteilt und mehrmals mit neuem Wasser ausgekocht. Die filtrierten Extrakte werden genügend stark konzentriert, abgekühlt und durch abwechselnden Zusatz von Quecksilberjodidjodkalium und wenig Salzsäure von Eiweiss befreit. Aus der abfiltrierten Flüssigkeit wird das Glykogen durch Zusatz von Alkohol, bis das Gemenge 60 Vol. Prozent davon enthält, gefällt. Durch Wiederholung dieses Verfahrens und mehrmalige Fällung des Glykogens mit Alkohol aus alkalischer und essigsaurer Lösung wird es gereinigt, auf dem Filtrum erst mit 60 prozentigem und dann mit 95 prozentigem Alkohol ausgewaschen, mit Äther behandelt und über Schwefelsäure getrocknet. Es ist hierbei stets von Mineralstoffen verunreinigt. Um aus der Leber und besonders aus Muskeln und anderen Geweben sämtliches Glykogen extrahieren zu können — was besonders bei quantitativen Bestimmungen notwendig ist — muss man erst etwa zwei Stunden mit starker Kalilauge (30 p. c.) im Wasserbade erwärmen. Da das Glykogen durch die Reinigung nach BRÜCKE verändert wird, dürfte es besser sein, das Glykogen, wie bei der quantitativen Bestimmung nach PFLÜGER, direkt aus der alkalischen Lösung mit Alkohol auszufällen[4]). Reindarstellung des Glykogens.

Die quantitative Bestimmung geschieht am sichersten nach dem von PFLÜGER ausgearbeiteten Verfahren, dessen Grundzüge folgende sind. 100 g Organbrei und 100 ccm Kalilauge von 60 p. c. werden in einem Kolben zwei Stunden im siedenden Wasserbade erhitzt. Nach Verdünnung mit Wasser zu

1) YOUNG, Journ. of Physiol. **22**, wo die anderen Forscher zitiert sind.
2) Journ. of Physiol. **22**.
3) Zentralbl. f. Physiol. **12** u. **13**.
4) Vergl. auch die Methode von GAUTIER, Comp. rend. **129**.

400 ccm wird durch Glaswolle filtriert und aus 100 ccm des Filtrates das Glykogen mit 100 ccm Alkohol von 96 p. c. Tr. gefällt. Das Glykogen wird auf dem Filtrum erst mit einem Gemenge von verdünnter Kalilauge und Alkohol und darauf mit Alkohol allein ausgewaschen. Darauf löst man in Wasser, neutralisiert genau, setzt 25 Cc Salzsäure (von 1,19) und Wasser bis gegen 500 ccm hinzu, wobei der Gehalt an Salzsäure 2,2 p. c. HCl beträgt. Durch dreistündiges Erhitzen wird das Glykogen in Traubenzucker übergeführt, dessen Menge nach ALLIHN-PFLÜGERS Methode durch Reduktion von alkalischer Kupferlösung und Wägung als Kupferoxydul bestimmt wird. Der Kontrolle halber wird das gewogene Kupferoxydul in Salpetersäure gelöst und nach VOLHARD das Kupfer titrimetrisch bestimmt. Bezüglich der sehr detaillierten Vorschriften, welche genau beachtet werden müssen, wird auf die Originalarbeit PFLÜGERS hingewiesen. Auch bezüglich der anderen Bestimmungsmethoden von BRÜCKE-KÜLZ, PAVY und AUSTIN kann auf die Abhandlung von PFLÜGER in seinem Archive, Bd. **96**, verwiesen werden. Man vergl. ferner die neue Methode von SALKOWSKI (in Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. **36**).

Quantitative Bestimmung.

Die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Durch die einstimmigen Beobachtungen zahlreicher Forscher[1]) ist es sicher festgestellt worden, dass unter allen bisher untersuchten Stoffen in erster Linie die Zuckerarten und deren Anhydride, Dextrine und Stärke, die Fähigkeit haben, den Glykogengehalt des Körpers zu vermehren. Die Wirkung des Inulins scheint indessen etwas unsicher zu sein[2]). Über die Wirkung der Pentosen sind die Angaben ebenfalls etwas streitig. CREMER fand, dass verschiedene Pentosen, wie Rhamnose, Xylose und Arabinose bei Kaninchen und Hühnern die Glykogenbildung positiv beeinflussen, und zu ähnlichen Resultaten kam SALKOWSKI bei Fütterungsversuchen mit l-Arabinose. FRENTZEL dagegen hat bei durch Strychnineinwirkung möglichst glykogenfrei gemachten Kaninchen nach Fütterung von Xylose keine Glykogenbildung nachweisen können und zu ähnlichen negativen Ergebnissen führten auch die von NEUBERG und WOHLGEMUTH[3]) mit d- und r-Arabinose an Kaninchen angestellten Versuche.

Glykogenbildung.

Die Hexosen und die von ihnen hergeleiteten Kohlehydrate besitzen indessen nicht alle die Fähigkeit einer Glykogenbildung oder Glykogenanhäufung in gleich hohem Grade. So hat nach C. VOIT[4]) und seinen Schülern der Traubenzucker eine kräftigere Wirkung als der Rohrzucker, während der Milchzucker schwächer (bei Kaninchen und Hühnern) als Dextrose, Lävulose, Rohrzucker oder Maltose wirkt. Zu den Stoffen, nach deren Einführung in den Körper man einen vermehrten Glykogengehalt der Leber beobachtet hat, sind ferner zu rechnen: Glyzerin, Leim, Arbutin und endlich nach den Untersuchungen von KÜLZ: Erythrit, Quercit, Dulcit, Mannit, Inosit,

Glykogenbildner.

1) Vergl. hierüber E. KÜLZ, PFLÜGERS Arch. **24** und LUDWIG-Festschrift 1891; ferner die oben zitierten Arbeiten von PFLÜGER und CREMER Fussnote 1 S. 244.

2) Vergl. MIURA, Zeitschr. f. Biologie **32** und NAKASEKO, Amer. Journ. of Physiol. **4**.

3) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**; NEUBERG u. WOHLGEMUTH, ebenda **35**. Vergl. im übrigen PFLÜGER l. c. und CREMER l. c.

4) Zeitschr. f. Biologie **28**.

Äthylen- und Propylenglykol, Glukuronsäureanhydrid, Zuckersäure, Schleimsäure, weinsaures Natrium, Saccharin, Isosaccharin und Harnstoff. Auch Ammoniumkarbonat, Glykokoll und Asparagin sollen nach RÖHMANN einen vermehrten Glykogengehalt der Leber hervorrufen können. Nach NEBELTHAU können auch andere Ammoniaksalze und einige Amide, ferner gewisse Narcotica, Hypnotica und Antipyretica eine Vermehrung des Glykogengehaltes in der Leber bewirken. Für die Antipyretica (besonders das Antipyrin) ist dasselbe schon früher von LÉPINE und PORTERET[1]) behauptet worden.

Das Fett soll nach BOUCHARD und DESGREZ den Glykogengehalt der Muskeln, nicht aber den der Leber vermehren können, und nach COUVREUR[2]) soll bei der Seidenraupe zur Zeit des Verpuppens das Glykogen auf Kosten des Fettes sich vermehren. Im allgemeinen ist man wohl aber der Ansicht, dass das Fett, trotz der obengenannten Wirkung des Glyzerins, auf den Glykogengehalt der Leber nicht einwirkt. Fett und Glykogenbildung.

Hinsichtlich der Einwirkung des Eiweisses gehen die Ansichten gegenwärtig etwas auseinander. Aus mehreren Beobachtungen hat man den Schluss gezogen, dass das Eiweiss eine Vermehrung des Leberglykogens bewirken kann. Zu diesen Beobachtungen sind zu rechnen einige Fütterungsversuche mit ausgekochtem Fleisch (NAUNYN) oder Blutfibrin (v. MERING) und besonders die sehr sorgfältigen Fütterungsversuche von E. KÜLZ an Hühnern mit reinen Eiweisskörpern, wie Kasein, Serumalbumin und Eialbumin. Die Beweiskraft dieser Versuche ist indessen von PFLÜGER entschieden bestritten worden, und als einen direkten Beweis gegen eine Glykogenbildung aus Eiweiss führt er eine Untersuchung von SCHÖNDORFF an, in welcher Verfütterung von kohlehydratfreiem Eiweiss (Kasein) nicht die geringste Vermehrung des Gesamtglykogens bei Fröschen zur Folge hatte. Zu ähnlichen Resultaten gelangten später BLUMENTHAL und WOHLGEMUTH. Sie fanden ebenso wenig eine Glykogenanhäufung bei Fröschen nach Fütterung mit Kasein oder Leim, konstatierten aber eine solche nach Darreichung von Ovalbumin, welches eine Kohlehydratgruppe enthält. Im Gegensatz hierzu konnte BENDIX bei Hunden eine Glykogenvermehrung sowohl durch Kasein und Leim wie durch Ovalbumin bewirken, und zwar eine grössere durch Kasein als durch Ovalbumin. Zu ähnlichen Ergebnissen ist auch STOOKEY[3]) gelangt, indem er nämlich bei Hühnern nach Kaseinfütterung, Glykogenbildung beobachtete, während er nach Verfütterung von Glykoproteiden keine entscheidenden Resultate erhielt. Es scheinen also die Verhältnisse anders beim Warmblüter als bei Kaltblütern zu liegen. Nach PFLÜGER sind aber selbst die letztgenannten Versuche (von BENDIX) nicht be- Glykogenbildung aus Eiweiss. Glykogenbildung aus Eiweiss.

1) RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. **39**; NEBELTHAU, Zeitschr. f. Biologie **28**; PORTERET, Compt. rend. **106**.

2) BOUCHARD et DESGREZ, Compt. rend. **130**; COUVREUR, Comp. rend. de Soc. biol. **47**.

3) SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **82** u. **88**; BLUMENTHAL u. WOHLGEMUTH, Berl. klin. Wochenschr. 1901; BENDIX, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32** u. **34**; STOOKEY, Amer. Journ. of Physiol. **9**.

weiskräftig, und er leugnet eine Glykogenbildung aus Eiweiss. Dieselbe geschieht nach ihm nur aus Kohlehydraten oder aus dem Kohlehydratkomplexe der Glykoproteide. Die allermeisten Forscher sind jedoch, wie es scheint, der Ansicht, dass Glykogen aus kohlehydratfreiem Eiweiss entstehen kann.

Fragt man demnächst, in welcher Weise diese verschiedenartigen Stoffe bei der Glykogenanhäufung in der Leber wirksam sind, so hat man sich zunächst zu erinnern, dass in der Leber sowohl eine Neubildung von Glykogen wie auch ein Verbrauch von solchem stattfindet. Eine Anhäufung von Glykogen kann also durch eine vermehrte Glykogenbildung, aber auch durch einen herabgesetzten Glykogenverbrauch oder durch beides zu stande kommen.

Wie alle die obengenannten, verschiedenen Stoffe in dieser Hinsicht wirken, wissen wir noch nicht. Einige üben anscheinend eine hemmende Wirkung auf die Umsetzung des Glykogens in der Leber aus, während andere vielleicht als leichter verbrennlich das Glykogen vor der Verbrennung schützen. Einige regen vielleicht die Leberzellen zu einer lebhafteren Glykogenbildung an, während
Glykogenbildung
andere das Material liefern, aus dem das Glykogen gebildet wird und also Glykogenbildner im eigentlichen Sinne des Wortes sind. Für die Frage nach dem Ursprunge des Glykogens im Tierkörper ist gerade die Kenntnis dieser letztgenannten Stoffe von der allergrössten Bedeutung, und das Hauptinteresse knüpft sich hierbei an die Frage, ob und in welchem Umfange die zwei Hauptgruppen von Nährstoffen, die Eiweisskörper und die Kohlehydrate, Glykogenbildner sind.

Die grosse Bedeutung der Kohlehydrate für die Glykogenbildung hat zu der Ansicht geführt, dass das Glykogen in der Leber durch eine Synthese mit Wasseraustritt, also durch eine Anhydridbildung, aus dem Zucker entstehe (LUCHSINGER u. a.). Gegen diese Theorie (die Anhydridtheorie) ist jedoch eingewendet worden, dass sie weder die Entstehung des Glykogens aus so verschiedenen Stoffen wie Eiweiss, Kohlehydraten, Leim u. a. noch den Umstand
Glykogenbildung.
erklärt, dass das Glykogen, unabhängig von den Eigenschaften der eingeführten Kohlehydrate, ob sie rechts- oder linksdrehend sind, stets dasselbe ist. Viele Forscher waren deshalb auch früher der Ansicht, dass alles Glykogen aus Eiweiss entstehe und dass dieses dabei in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Anteil sich spalte, welch letzterer zu Glykogen werden sollte. Die Kohlehydrate sollten nach dieser Ansicht nur in der Weise wirksam sein, dass sie das Eiweiss und das aus ihm entstandene Glykogen sparten (Ersparnistheorie von WEISS, WOLFFBERG u. a.)[1]).

Dieser Ansicht gegenüber haben indessen C. und E. VOIT und ihre Schüler gezeigt, dass die Kohlehydrate „echte" Glykogenbildner sind. Nach Aufnahme von grossen Kohlehydratmengen kann nämlich die im Körper aufgespeicherte Glykogenmenge bisweilen so gross werden, dass sie, unter der Annahme einer Glykogenbildung aus Eiweiss, lange nicht durch das in der gleichen Zeit zer-

1) Vergl. hinsichtlich dieser zwei Theorien besonders WOLFFBERG, Zeitschr. f. Biolog. **16**.

Glykogenbildung aus Kohlehydraten.

setzte Eiweiss gedeckt werden kann, und in diesen Fällen muss man also eine Glykogenbildung aus dem Kohlehydrate annehmen. Solche *echte Glykogenbildner* sind nach CREMER wahrscheinlich nur die gärenden Zucker der Sechskohlenstoffreihe, resp. deren Di- und Polysaccharide. Gegenwärtig hat man jedenfalls nur Glukose, Lävulose, Galaktose (WEINLAND)[1]) und vielleicht auch d-Mannose (CREMER) als echte Glykogenbildner zu bezeichnen. Andere Monosaccharide können nach CREMER zwar die Glykogenbildung in positivem Sinne beeinflussen, gehen aber nicht in Glykogen über und sind demnach nur *Pseudoglykogenbildner*.

Verhalten der Disaccharide.

Die Poly- und Disaccharide können erst nach vorausgegangener Spaltung in die entsprechenden, gärenden Monosaccharide zur Glykogenbildung dienen. Dies gilt wenigstens von dem Rohrzucker und Milchzucker, welche vorerst im Darme invertiert werden müssen. Diese zwei Zuckerarten können deshalb auch nicht, wie die Glukose und Lävulose, nach subkutaner Einführung als Glykogenbildner dienen, sondern gehen fast vollständig in den Harn über (DASTRE, FR. VOIT). Von der Maltose, welche durch ein im Blute vorhandenes Enzym invertiert werden kann, geht dagegen nur wenig in den Harn über (DASTRE und BOURQUELOT u. a.) und sie kann, wie die Monosaccharide, selbst nach subkutaner Injektion für die Glykogenbildung verwertet werden (FR. VOIT)[2]).

Glykosamin und Glykogenbildung.

Nachdem durch PAVY[3]) als ersten die Glykoproteidnatur des Ovalbumins festgestellt worden und dann durch spätere Forscher sowohl aus dieser Proteinsubstanz wie aus einigen anderen die Abspaltung von Glukosamin gelungen war (vergl. Kap. 2), entstand die Frage, ob auch dieser Aminozucker der Glykogenbildung dienen könne. Die in dieser Richtung von FABIAN, FRÄNKEL, OFFER[4]) und CATHCART ausgeführten Untersuchungen haben gezeigt, dass dem Organismus einverleibtes Glukosamin zum Teil unverändert mit dem Harne ausgeschieden wird und keinen Glykogenansatz bewirkt. Hieraus bestimmte Schlüsse über das Verhalten der nicht freien, sondern am Eiweissmoleküle gebundenen Kohlehydratgruppe im tierischen Stoffwechsel zu ziehen, dürfte jedoch nicht angängig sein.

Glykoproteide und Glykogenbildung.

Ob, und in diesem Falle in welchem Umfange, die Glykoproteide an der Zucker- resp. Glykogenbildung im Tierkörper teilnehmen, ist gegenwärtig auch nicht möglich zu sagen, denn wir wissen augenblicklich gar zu wenig über den Gehalt des Körpers an solchen Stoffen, und unsere Kenntnisse von den aus verschiedenen Proteinsubstanzen abspaltbaren Kohlehydratmengen sind ebenfalls

1) E. VOIT, Zeitschr. f. Biologie **25**. S. 543 und C. VOIT, ebenda **28**. Vergl. ferner KAUSCH u. SOCIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; WEINLAND, Zeitschr. f. Biologie **40** u. **38**; CREMER, ebenda **42** und Ergebnisse der Physiol. **1**.

2) DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **3** 1891; DASTRE u. BOURQUELOT, Compt. rend. **98**; FRITZ VOIT, Verhandl. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. in München 1896 und Deutsch. Arch. f. klin. Med. **58**.

3) The Physiology of the Carbohydrates, London 1894.

4) FABIAN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; FRÄNKEL u. OFFER, Zentralbl. f. Physiol. **13** CATHCART, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

zu dürftig. Die am meisten verbreitete Ansicht scheint indessen die zu sein, dass die unter Umständen — in mehreren Fällen von Diabetes verschiedener Art — ausgeschiedenen Zuckermengen zu gross sind, um durch den Glykogenbestand des Körpers und die Glykoproteide gedeckt werden zu können, und für solche Fälle nimmt man dementsprechend eine Zuckerbildung aus Eiweiss an.

Die grösste Zuckermenge, welche theoretisch aus Eiweiss gebildet werden könnte, ist 8 g Zucker auf je 1 g Eiweissstickstoff, wenn man nämlich die Annahme macht, dass aller Eiweisskohlenstoff mit Ausnahme desjenigen, welcher zur Bildung von Ammoniumkarbonat notwendig ist, zur Zuckerbildung verwendet wird. Man hat auch wiederholt in den verschiedenen Formen von Diabetes die tatsächliche Relation zwischen Dextrose und Stickstoff im Harne, d. h. den Quotienten D : N bestimmt. MINKOWSKI und einige andere Forscher[1]) haben nach Fleischfütterung in Fällen von künstlichem Pankreasdiabetes den Quotienten 2,8—3 : 1 und im Phlorhizindiabetes D : N = 3,8—4,2 : 1 gefunden. Bei menschlichem Diabetes hat man noch höhere Zahlen für die Zuckerausscheidung erhalten, und man hat sogar in einzelnen Fällen bei möglichst kohlehydratarmer Nahrung einen Quotienten, der höher als 8 : 1 war, beobachtet. Es gibt sogar Fälle, wo man die ausgeschiedenen grossen Zuckermengen nicht durch den berechneten Kohlehydrat- und Eiweissumsatz decken konnte, sondern sich genötigt fand, auch eine Zuckerbildung aus Fett anzunehmen — eine wenigstens durch die bisher angeführten Beobachtungen nicht hinreichend begründete Annahme.

Zuckerbildung aus Eiweiss.

Aus der Grösse der Zuckerausscheidung und dem Quotienten D : N bestimmte Schlüsse zu ziehen, dürfte aber — abgesehen von solchen Fällen, wo offenbare Fehler vorliegen — kaum berechtigt sein. Einerseits kennt man nämlich weder den Glykogenbestand des Versuchsindividuums noch die aus Glykoproteiden etwa abgespaltenen Zuckermengen, und andererseits kann die mit dem Harne ausgeschiedene Zuckermenge nicht als sicheres Mass des tatsächlich gebildeten Zuckers dienen, denn ein unbekannter Teil des letzteren wird unzweifelhaft im Körper verbrannt. Die gang und gäbe Ansicht ist indessen, wie schon oben gesagt, die, dass eine Zuckerbildung und — was auf eines hinausläuft — eine Glykogenbildung aus Eiweiss sicher bewiesen ist.

Zuckerbildung aus Eiweiss.

In welcher Weise eine Zuckerbildung aus Eiweiss zu Stande kommt, darüber kann man höchstens Vermutungen hegen. Dass hierbei erst eine tiefgreifende Spaltung stattfindet, wird jedoch allgemein angenommen. FR. MÜLLER hat die Ansicht ausgesprochen, dass die Zuckerbildung möglicherweise aus dem Leucin geschieht, eine Ansicht, die trotz mehrerer diese Frage berührenden Unter-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**. Da der Umfang und Plan dieses Buches es nicht erlauben, die umfangreiche Literatur über Zuckerausscheidung in den verschiedenen Diabetesformen hier anzuführen, wird bezüglich derselben auf grössere Handbücher und Monographien über Diabetes hingewiesen.

suchungen (R. COHN, LÜTHJE, BENDIX, SCHÖNDORFF, BLUMENTHAL und WOHLGEMUTH [1]) weder bewiesen noch sicher widerlegt worden ist.

Wie die Kohlehydrate im allgemeinen, so hat auch das Glykogen ohne Zweifel eine grosse Bedeutung für die Wärmebildung oder die Kraftentwickelung überhaupt im Tierkörper. Ebenso dürfte die Möglichkeit einer Fettbildung aus dem Glykogen nicht in Abrede zu stellen sein [2]). Das Glykogen betrachtet man auch allgemein als einen in der Leber aufgespeicherten Reservenährstoff, der in den Leberzellen gebildet wird. Woher stammt nun aber das in anderen Organen, wie in den Muskeln des erwachsenen Tieres, vorkommende Glykogen? Wird das Muskelglykogen an Ort und Stelle gebildet oder wird es den Muskeln mit dem Blute zugeführt? Diese Fragen sind schwer zu beantworten und die von verschiedenen Forschern über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen haben zu widersprechenden Resultaten geführt. Auch die Versuche von KÜLZ [3]), in denen er die Glykogenbildung an mit rohrzuckerhaltigem Blute künstlich durchbluteten Muskeln studierte, führten zu keinem entscheidenden Resultate, machen aber eine Glykogenbildung aus Zucker in den Muskeln wahrscheinlich. Dass im Embryonalleben eine Glykogenbildung in den Muskeln vorkommt, ist dagegen unzweifelhaft.

Ursprung des Glykogens in anderen Organen.

Wenn man in Erwägung zieht, dass in Blut und Lymphe ein diastatisches Enzym vorkommt, welches Glykogen in Zucker überführt, und ferner, dass das Glykogen in der Regel nicht in den Säften gelöst, sondern in den Formelementen eingelagert vorkommt, so dürfte es wahrscheinlich sein, dass das Glykogen nicht in dem Blute gelöst den Organen zugeführt wird, sondern vielmehr, insoferne als nicht die Leukocyten den Transport desselben besorgen, an Ort und Stelle aus dem Zucker entsteht [4]). Die Glykogenbildung scheint nämlich eine allgemeine Funktion der Zellen zu sein, wenn auch beim Erwachsenen die Leber dasjenige zellenreiche Organ ist, dem in erster Linie infolge seiner anatomischen Lage die Aufgabe zukommt, grössere Mengen von Zucker in Glykogen umzuwandeln.

Ursprung des Glykogens.

Es fragt sich nun demnächst, ob man irgend einen Grund für die Annahme hat, dass das Leberglykogen in Zucker umgesetzt wird.

In einer toten Leber setzt sich, wie zuerst BERNARD und nach ihm mehrere Forscher gezeigt haben, das Glykogen allmählich in Zucker um. Diese Zuckerbildung wird, wie BERNARD vermutete und ARTHUS und HUBER, PAVY und neuerdings auch PICK und BIAL [5]) zeigten, durch ein diastatisches Enzym

[1]) COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; BENDIX ebenda **32**; LÜTHJE, Zeitschr. f. klin. Med. **39**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **82**; BLUMENTHAL u. WOHLGEMUTH, Berl. klin. Wochenschr. 1901; SIMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

[2]) Vergl. hierüber besonders NOEL-PATON, Journ. of Physiol. **19**.

[3]) Vergl. MINKOWSKI u. LAVES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **27**.

[4]) Vergl. DASTRE, Compt. rend. de Soc. biol. **47** S. 280 und KAUFMANN, ebenda S. 316.

[5]) ARTHUS u. HUBER, Arch. de Physiol. (5) **4** S. 659; PAVY, Journ. of Physiol. **22**; PICK, HOFMEISTERS Beitr. **3**; BIAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

Zuckerbildung in der Leber.

vermittelt. Diese postmortale Zuckerbildung führte BERNARD zu der Annahme von einer Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber auch im Leben. Als Umstände, welche einer solchen Ansicht das Wort reden, führte BERNARD folgende an; die Leber enthält unter physiologischen Verhältnissen stets etwas Zucker und das Lebernervenblut ist stets etwas reicher an Zucker als das Pfortaderblut. Die Richtigkeit dieser zwei Angaben ist indessen von mehreren Forschern bestritten worden. PAVY, RITTER, SCHIFF, EULENBURG, LUSSANA, ABELES u. a. leugneten das Vorkommen von Zucker in der Leber im Leben, und auch der grössere Gehalt des Lebernervenblutes an Zucker wurde von denselben und einigen anderen Forschern in Abrede gestellt[1]).

Abbau des Glykogens.

Man kann sagen, dass gegenwärtig hauptsächlich zwei Ansichten über den Abbau des Glykogens im lebenden Organismus einander gegenüberstehen: Die Ansicht von PAVY, dass das Glykogen, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden, direkt verbraucht wird, und die BERNARDsche, von den meisten Forschern akzeptierte Ansicht, derzufolge das Glykogen durch Einwirkung diastatischer Enzyme erst in Zucker übergeführt werden soll. Nach einigen Forschern (DASTRE, NOËL-PATON, E. CAVAZZANI)[2]), welche ebenfalls einen Abbau des Glykogens durch Zuckerbildung annehmen, soll die letztere indessen nicht durch Enzyme, sondern durch eine besondere protoplasmatische Tätigkeit bewirkt werden.

Seegens Untersuchungen.

Die Lehre von einer physiologischen Zuckerbildung in der Leber hat in SEEGEN einen energischen Verteidiger erhalten. SEEGEN behauptet auf Grund zahlreicher Experimente, dass die Leber regelmässig Zucker in nicht unbedeutender Menge enthält. In der durch arterielles Blut überlebend erhaltenen Leber des Hundes hat er ferner ein Ansteigen des Zuckergehaltes bis auf 3 p. c. beobachtet, und endlich hat er auch in einer sehr grossen Anzahl von Versuchen an Hunden gefunden, dass das Blut der Lebervenen stets mehr, sogar doppelt soviel Zucker wie das in die Leber einströmende Pfortaderblut enthält. Gegen die Richtigkeit dieser letzten Behauptung sind namentlich MOSSE und ZUNTZ[3]) ins Feld gezogen, und als Hauptresultat sämtlicher diese Frage betreffenden Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass, wenn nur die Stase und andere störende Einflüsse vermieden werden, das Lebervenenblut, wenn überhaupt, nur äusserst wenig reicher an Zucker als das Pfortaderblut ist.

Wenn SEEGEN also für die BERNARDsche Lehre von einer vitalen Zuckerbildung in der Leber energisch eintritt, so weicht er jedoch darin wesentlich von BERNARD ab, dass er den gebildeten Zucker nicht aus Glykogen entstehen lässt. Nach SEEGEN soll nämlich der Zucker aus Eiweiss und Fett gebildet

1) Bezüglich der Literatur über Zuckerbildung in der Leber vergl. man BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER. 1878. SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900. M. BIAL, PFLÜGERS Arch. **55**. S. 434

2) Bezüglich der Literatur vergl. man PICK, HOFMEISTERS Beiträge **3**.

3) SEEGEN, Die Zuckerbildung etc. und Zentralbl. f. Physiol. **10** S. 497 u. 822 ZUNTZ, ebenda S. 561; MOSSE, PFLÜGERS Arch. **63**; BING, Skand. Arch. f. Physiolog. **9**.

werden. Seine frühere Ansicht, dass dieses Eiweiss das Pepton sei, hat SEEGEN indessen nunmehr verlassen. Von Wichtigkeit für die Lehre von der Zuckerbildung in der Leber ist es dagegen, dass, wie SEEGEN gefunden hat, in der Leber ausser dem Glykogen eine andere Substanz vorkommt, die beim Erhitzen mit verdünnter Säure Glukose gibt. Diese Substanz hat er (zusammen mit NEIMANN) in der Form eines stickstoffhaltigen Kohlehydrates isoliert. O. SIMON[1]) hat auch neulich eine albumoseartige Substanz aus der Leber isoliert, welche selbst direkt reduzierte und beim Kochen mit Säure einen gärungsfähigen Zucker lieferte, der ein Osazon von dem Schmelzpunkte 190° gab. Zuckerbildung aus Pepton und Fett.

Die Entstehung von Kohlehydrat, bezw. Glukose aus Fett, ein Vorgang, der im Pflanzenreiche unzweifelhaft vorkommt, wird namentlich von französischen Forschern, unter denen besonders CHAUVEAU und KAUFMANN[2]) zu nennen sind, auch für den Tierkörper angenommen. Strenge bindende Beweise für eine solche Ansicht gibt es jedoch noch nicht. Als Beweise für eine Zuckerbildung aus Fett hat man allerdings in neuerer Zeit mehrere Fälle von Diabetes bei Menschen (RUMPF, ROSENQVIST, MOHR, v. NOORDEN u. a.) und auch bei Tieren (HARTOGH und SCHUMM) angeführt, in welchen die Zuckerausscheidung im Vergleiche zu der gleichzeitigen N-Ausscheidung so hochgradig war, dass man zu der Annahme einer Zuckerbildung aus Fett sich veranlasst sah; aber diese Beobachtungen scheinen nicht volle Beweiskraft zu haben. Für eine Zuckerbildung aus Fett in der Leber sprechen neuere Untersuchungen von J. WEISS, während dagegen die Beobachtungen von MONTUORI einem solchen Vorgange widersprechen[4]). Diese Frage ist also noch streitig. Zuckerbildung aus Fett.

Für eine vitale Zuckerbildung in der Leber spricht der Umstand, dass der Blutzucker, wenn man die Leber aus dem Kreislaufe mehr oder weniger vollständig ausschaltet, ziemlich rasch auf $^1/_2$—$^1/_3$ seiner ursprünglichen Menge sinkt (SEEGEN, BOCK und HOFFMANN; KAUFMANN; TANGL und HARLEY, PAVY). Bei Gänsen, denen die Lebern aus dem Kreislaufe ausgeschaltet waren, fand sich schon nach einigen Stunden kein Zucker im Blute mehr (MINKOWSKI). Nach Ausschaltung der Leber durch Abbindung sämtlicher zu dem Organe hin- und aus ihm abführenden Gefässe wird nach SCHENCK[5]) der Zuckergehalt des Blutes durch Blutentnahme nicht vermehrt, was sonst regelmässig geschieht. Wir werden unten auch einige Gifte und operative Eingriffe kennen lernen, Zuckerbildung.

1) SEEGEN, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1903; SEEGEN u. NEIMANN, Wiener Sitz.-Ber. **112**. (1903); SIMON Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

2) KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8, wo auch CHAUVEAU zitiert ist.

3) RUMPF, Berl. klin. Wochensch. 1899; ROSENQVIST, ebenda; MOHR, ebenda 1901; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. Berlin 1901; HARTOGH u. SCHUMM, Arch f. exp. Path. u. Pharm. **45**. Man vergl. auch die widersprechenden Arbeiten von O. LOEWI, ebenda **47** und LUSK, Zeitschr. f. Biologie **42**.

4) WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; MONTUORI, MALYS Jahresber. **26**.

5) SEEGEN, BOCK u. HOFFMANN, vergl. SEEGEN l. c.; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8; TANGL u. HARLEY, PFLÜGERS Arch. **61**; PAVY, Journ. of Physiol. **29**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; SCHENCK, PFLÜGERS Arch. **57**.

Vitale Zuckerbildung in der Leber.

die eine reichliche Zuckerausscheidung bewirken können, die aber eine solche nur in dem Falle hervorrufen, dass die Leber glykogenhaltig ist. Erinnert man sich endlich, dass nach RÖHMANN und BIAL[1]) sowohl das Blut wie die Lymphe ein diastatisches Enzym enthält, so sprechen also mehrere Gründe für die Ansicht BERNARDs, dass die postmortale Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber die Fortsetzung eines vitalen Vorganges sei.

An die nun abgehandelte Frage knüpft sich eine andere an, nämlich die, in welcher Beziehung die unter verschiedenen Verhältnissen, wie beim Diabetes mellitus, bei gewissen Vergiftungen, Läsionen des Nervensystemes usw. auftretende Zuckerausscheidung mit dem Harne zu dem Leberglykogen steht.

Glykosurie und Diabetes.

Es entspricht weder dem Plane noch dem Umfange dieses Buches, auf die verschiedenen Ansichten über Glykosurie und Diabetes hier des näheren einzugehen. Das Auftreten von Traubenzucker im Harne ist nämlich ein Symptom, welches bei verschiedenen Gelegenheiten wesentlich verschiedene Ursachen haben kann. Es können hier nur einige der wichtigeren Gesichtspunkte ganz kurz besprochen werden.

Zucker im Blute und Harne.

Das Blut enthält stets etwas Zucker, als Mittel 1,5 p. m., während der Harn höchstens Spuren von Zucker enthält. Wenn aber der Zuckergehalt des Blutes auf 3 p. m. oder darüber steigt, so geht Zucker in den Harn über. Die Nieren haben also bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit, den Übergang des Blutzuckers in den Harn zu verhindern; und hieraus folgt also, dass eine Zuckerausscheidung durch den Harn ihre Ursache teils darin haben kann, dass die obige Fähigkeit der Nieren herabgesetzt, bezw. aufgehoben ist, und teils darin, dass der Zuckergehalt des Blutes abnorm vermehrt wird.

Phlorhizindiabetes.

Das erste soll nach v. MERING und MINKOWSKI bei dem sogenannten Phlorhizindiabetes der Fall sein. v. MERING hat gefunden, dass bei Menschen und Tieren nach Verabreichung von dem Glukoside Phlorhizin eine starke Glykosurie auftritt. Der hierbei ausgeschiedene Zucker stammt nicht allein von dem Glukoside her. Er wird im Tierkörper gebildet und zwar, wie man allgemein annimmt, wenigstens bei anhaltendem Hungern aus den Proteinstoffen desselben. Bei dem Phlorhizindiabetes ist ferner nach MINKOWSKI der Zuckergehalt des Blutes nicht vermehrt, sondern eher herabgesetzt, was zu der Annahme einer abnorm vermehrten Elimination des Zuckers durch die Nieren geführt hat. Die Berechtigung einer solchen Annahme wird indessen von einigen Forschern, LEVENE und PAVY, geleugnet und namentlich die Arbeiten des letzteren sprechen dafür, dass es eher um eine Zuckerbildung in der Niere sich handelt[2]).

1) RÖHMANN u. BIAL, vergl. Fussnote 7 S. 155.

2) Bezüglich der Literatur über Phlorhizindiabetes vergl. man: v. MERING, Zeitschr. f. klin. Med. **14** u. **16**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; MORITZ u. PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie **27** u. **29**; KÜLZ u. WRIGHT, ebenda **27**. S. 181; CREMER u. RITTER, ebenda **28** u. **29**; CONTEJEAN, Compt. rend. de Soc. biol. **48**; LUSK, Zeitschr. f. Biologie **36** und **42**; LEVENE, Journ. of Physiol. **17**; PAVY, ebenda **20** u. **29**; ARTEAGA, Amer. Journ. of Physiol. **6**; O. LOEWI l. c.; CREMER, Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1 und die Monographien über Diabetes.

Abgesehen von dem Phlorhizindiabetes, welcher, der gewöhnlichsten Annahme gemäss, von Veränderungen in den Nieren herzuleiten ist, rühren, so weit bekannt, alle andere Formen von Glykosurie oder Diabetes von einer Hyperglykämie her.

Eine Hyperglykämie kann aber ihrerseits auf verschiedene Weise zu stande kommen. Sie kann also z. B. daher rühren, dass dem Körper von aussen mehr Zucker zugeführt wird als er zu bewältigen vermag.

Die Fähigkeit des Tierkörpers, die verschiedenen Zuckerarten zu assimilieren, ist selbstverständlich keine unbegrenzte. Wenn man auf einmal eine so grosse Menge Zucker in den Darmkanal einführt, dass man die sogen. Assimilationsgrenze (vergl. Kap. 9 über die Resorption) überschreitet, so geht der im Überschuss resorbierte Zucker in den Harn über. Man bezeichnet diese Form von Glykosurie als *alimentäre*[1]) und sie rührt daher, dass auf einmal mehr Zucker in das Blut hineingelangt, als die Leber und die anderen Organe bewältigen können. **Alimentäre Glykosurie.**

Wie die Leber bei dieser gewissermassen physiologischen, alimentären Glukosurie all den ihr zugeführten Zucker nicht in Glykogen umzuwandeln vermag, so kann auch unter pathologischen Verhältnissen sogar bei einer mässigen, von einem Gesunden leicht zu bewältigenden Kohlehydratzufuhr (von z. B. 100 g Glukose), eine Glykosurie dadurch zu stande kommen, dass die Assimilationsgrenze herabgesetzt ist. Dies ist unter anderem der Fall bei verschiedenen Cerebralaffektionen und gewissen chronischen Vergiftungen. Zu dieser Form von Glykosurie würde auch nach einigen die leichtere Form von Diabetes zu rechnen sein. **Alimentäre Glykosurie.**

Man unterscheidet bekanntlich leichte und schwere Formen von Diabetes. In jenen enthält der Harn Zucker nur in dem Falle, dass Kohlehydrate in der Nahrung vorkommen; in diesen dagegen ist der Harn auch bei möglichst kohlehydratfreier Nahrung zuckerhaltig. Nach der Ansicht von mehreren Forschern soll nun die Leber in den leichteren Formen von Diabetes unfähig sein, die eingeführten Kohlehydratmengen in Glykogen umzuwandeln oder das letztere in normaler Weise zu verwerten, und die Leistungsfähigkeit der Leberzellen soll also in diesen Fällen herabgesetzt oder verändert sein. **Leichte und schwere Fälle von Diabetes.**

Eine Hyperglykämie, welche zu einer Glykosurie führt, kann auch dadurch zu stande kommen, dass innerhalb des Tierkörpers eine übermässige Zuckerbildung auf Kosten des Glykogens oder anderer Stoffe stattfindet.

Zu dieser Gruppe von Glykosurien gehört die Glykosurie nach dem sog. Zuckerstiche und wahrscheinlich auch diejenige Glykosurie, welche nach anderen Verletzungen des Nervensystemes auftritt. Hierher gehört auch die Glykosurie nach Vergiftungen mit Kohlenoxyd, Adrenalin, Curare, Strychnin, Morphin u. a.

1) Über alimentäre Glykosurie vergl. man MORITZ, Arch. f. klin. Med. 46, wo auch die frühere Literatur sich findet. B. ROSENBERG: Über das Vorkommen der alimentären Glykosurie etc., Inaug.-Dissert. Berlin 1897. VAN OORDT, Münch. med. Wochenschr. 1898. V. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. 1901.

Als Material der Zuckerbildung dient hierbei in gewissen Fällen, wie z. B. nach dem Zuckerstiche, das Glykogen der Leber, was daraus hervorgeht, dass der genannte Eingriff keine Glykosurie hervorruft, wenn die Leber vorher in irgend einer Weise glykogenfrei gemacht worden ist. In anderen Fällen, wie bei der Vergiftung mit Kohlenoxyd, dürfte der Zucker wahrscheinlich aus dem Eiweiss entstehen, indem nämlich diese Glykosurie nur in dem Falle auftritt, dass dem vergifteten Tiere eine genügende Eiweissmenge zur Verfügung steht (STRAUB, ROSENSTEIN)[1]. Eiweisshunger bei gleichzeitiger reichlicher Kohlehydratzufuhr bringt diese Glykosurie zum Schwinden.

Hyperglykämie durch vermehrte Zuckerproduktion.

Eine Hyperglykämie und Glykosurie kann aber endlich auch dadurch zu stande kommen, dass die Fähigkeit des Tierkörpers den Zucker zu verbrennen oder zu zerstören herabgesetzt ist. Auch in diesem Falle muss der Zucker im Blute sich anhäufen können, und durch einen solchen Vorgang erklärt man nunmehr allgemein die Entstehung der schweren Formen des Diabetes mellitus.

Diabetes mellitus.

Die Unfähigkeit des Diabetikers, den Zucker zu zerstören oder zu verarbeiten, scheint indessen nicht an eine verminderte Oxydationsenergie der Zellen gebunden zu sein. Abgesehen davon, dass die Oxydationsprozesse im allgemeinen beim Diabetiker nicht darniederliegen (SCHULTZEN, NENCKI und SIEBER[2]), ist nämlich zu bemerken, dass die beiden Zuckerarten, die Dextrose und Lävulose, welche beide etwa gleich leicht oxydiert werden, im Körper des Diabetikers verschieden sich verhalten. Die Lävulose wird nämlich nach KÜLZ und anderen Forschern im Gegensatz zu der Dextrose zum grossen Teil im Organismus verwertet, und bei Tieren mit Pankreasdiabetes (vergl. unten) kann sie nach MINKOWSKI[3]) sogar eine Glykogenablagerung in der Leber bewirken. Die Verbrennung von Eiweiss und Fett geschieht wie bei Gesunden und das Fett wird vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Bei dem Diabetes ist es also die Fähigkeit der Zellen besonders den Traubenzucker zu verarbeiten, welche Not leidet, und es haben mehrere Forscher die Ursache hierzu darin gesucht, dass eine der Verbrennung vorangehende Spaltung der Glukose nicht zu stande kommt.

Für eine Insuffizienz der Glukoseverbrennung in den Geweben beim Diabetes spricht auch das Verhalten des Respirationsquotienten, d. h. die Relation $\frac{CO_2}{O}$, in dieser Krankheit. Wie in einem folgenden Kapitel ausführlicher auseinandergesetzt werden soll, wird dieser Quotient grösser, in dem Masse grössere

1) Vergl. DOCK in PFLÜGERS Arch. 5; BOCK u. HOFFMANN, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874. CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, Vorlesungen 15 u. 16; T. ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. S. 351 und folg.; STRAUB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38; ROSENSTEIN, ebenda 40; PFLÜGER in seinem Archiv 96.

2) SCHULTZEN, Berl. klin. Wochenschr. 1872; NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) 26. S. 35.

3) KÜLZ, Beiträge zur Pathol. u. Therap. des Diabet. mellit. Marburg 1874. 1; WEINTRAUD u. LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. 19; HAYCRAFT, ebenda; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31.

Kohlehydratmengen im Körper verbrannt werden, und er wird umgekehrt kleiner bei überwiegender Verbrennung von Eiweiss und Fett. Die Untersuchungen von LEO, HANRIOT, WEINTRAUD und LAVES, STÜVE[1]) u. a. haben nun gezeigt, dass in schweren Fällen von Diabetes der im nüchternen Zustande niedrige Quotient nicht, wie bei Gesunden, nach Genuss von Glukose ansteigt, was dagegen nach Verabreichung von der auch für Diabetiker verwertbaren Lävulose der Fall ist (WEINTRAUD und LAVES, STÜVE). Die Armut an Glykogen in den Organen und Geweben des Diabetikers spricht indessen dafür, dass nicht allein die Verbrennung der Glukose, sondern auch die Umwandlung derselben in Glykogen oder ihre Verwertung überhaupt herabgesetzt ist. Respirationsquotient und Diabetes.

Es gibt indessen auch einige Forscher, welche beim Diabetes eine vermehrte Zuckerproduktion in der Leber annehmen, eine Annahme, für die sie sogar in dem künstlich erzeugten Pankreasdiabetes eine Stütze zu finden glauben (CHAUVEAU, KAUFMANN, CAVAZZANI).

Die Untersuchungen von MINKOWSKI und v. MERING, DOMENICIS und später auch von anderen Forschern[2]) haben gezeigt, dass man bei mehreren Tieren und besonders beim Hunde durch totale Pankreasexstirpation einen wahren Diabetes der schwersten Art hervorrufen kann. Wie beim Menschen in den schwersten Formen des Diabetes, so findet auch bei Hunden mit Pankreasdiabetes eine reichliche Zuckerausscheidung auch bei vollständigem Ausschluss der Kohlehydrate aus der Nahrung statt, und die Zuckerbildung geschieht, wie man allgemein annimmt, in diesen Fällen auf Kosten der Proteinsubstanzen. Pankreasdiabetes.

Der künstliche Pankreasdiabetes kann übrigens auch in anderer Beziehung ganz das Bild des Diabetes beim Menschen zeigen; wie aber dieser Diabetes zu stande kommt, darüber ist man nicht einig. Nach den Gebrüdern CAVAZZANI wie auch nach CHAUVEAU und KAUFMANN[3]) soll der Pankreasdiabetes nicht, wenigstens nicht hauptsächlich, durch einen herabgesetzten Verbrauch des in normaler Menge gebildeten Zuckers, sondern durch eine krankhaft vermehrte Zuckerbildung zu stande kommen. Man hat hierbei eine von der Pankreasdrüse ausgehende, regulierende Wirkung auf die Zuckerbildung in der Leber anzunehmen, eine Hemmungswirkung, die durch ein noch unbekanntes Produkt der inneren Sekretion des Pankreas vermittelt wird und die nach der Exstirpation der Drüse wegfällt. Diese Anschauung hat namentlich KAUFMANN durch zahlreiche Experimente zu stützen versucht. Er hat unter anderem auch gezeigt, dass bei durch Pankreasexstirpation hyperglykämisch gemachten Tieren Pankreasdiabetes.

1) Vergl. v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. 1901.

2) Vergl. O. MINKOWSKI, Untersuchungen über Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas, Leipzig, 1893; v. NOORDEN, Die Zuckerkrankheit. Berlin 1901, wo man ein sehr reichhaltiges Literaturverzeichnis findet. Hinsichtlich des Diabetes vergl. man übrigens: CL. BERNARD, Leçons sur le diabète, Deutsch von POSNER, und: SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper. 2. Aufl. Berlin 1900.

3) CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiologie 7; CHAUVEAU u. KAUFMANN, Mem. Soc. biol. 1893; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 7 und Compt. rend. de Soc. biol. 47.

die Ausschaltung der Leber oder der Portalzirkulation den Zuckergehalt des Blutes schnell herabsetzt. Zu ähnlichen Resultaten ist auch MONTUORI[1]) gelangt, indem er nämlich den nach Unterbindung der Pankreasgefässe beim Hunde reichlichen Zuckergehalt des Blutes nach darauffolgender Unterbindung der Lebergefässe absinken sah. Ähnliches beobachtete KAUSCH an entpankreasten Vögeln bei nachfolgender Leberexstirpation, und endlich hat auch MARCUSE[2]) gezeigt, dass bei Fröschen gleichzeitige Exstirpation der Leber und des Pankreas in keinem Falle (unter 19) Glykosurie zur Folge hatte, während die Exstirpation von Pankreas allein bei 12 operierten Tieren (unter 19) Diabetes hervorrief.

Eine bestimmte Beziehung der Leber zu der Zuckerausscheidung nach der Pankreasexstirpation lässt sich also nicht in Abrede stellen, wenn auch die Beobachtungen noch zu keinen bestimmten Schlüssen berechtigen. Dass es hier um besondere chemische Produkte der inneren Sekretion des Pankreas sich handelt, geht indessen mit Wahrscheinlichkeit aus den Untersuchungen von MINKOWSKI, HÉDON, LANCERAUX, THIROLOIX u. a.[3]) hervor. Nach diesen Untersuchungen kann nämlich ein subkutan transplantiertes Drüsenstück die Funktion des Pankreas, dem Zuckerumsatze und der Zuckerausscheidung gegenüber, vollständig erfüllen, denn nach Entfernung des intraabdominalen Drüsenrestes werden die Tiere in diesem Falle nicht diabetisch. Wird aber das subkutan eingeheilte Pankreasstück nachträglich entfernt, so tritt die Zuckerausscheidung sofort mit grosser Intensität auf.

Pankreasdiabetes und die Leber.

Man neigt in der letzten Zeit immer mehr zu der Ansicht, dass diese innere Sekretion des Pankreas in irgend einer Beziehung zu den sog. LANGERHANSchen Inseln steht. Welcher Art die hierbei wirksame Substanz ist, weiss man nicht. Die von LÉPINE nachgewiesene glykolytische Fähigkeit des Blutes sollte früher nach ihm durch ein im Pankreas gebildetes, glykolytisches Enzym bedingt sein; diese Glykolyse reicht aber, wie es scheint, selbst wenn sie von dem Pankreas abhängig wäre, was bestritten wird, nicht hin, um die Umsetzung der im Körper vorhandenen grossen Zuckermengen zu erklären. Vielleicht hat man den Einfluss des Pankreas in einem Zusammenwirken mit den Muskeln zu suchen, indem nämlich O. COHNHEIM[4]) gezeigt hat, dass man aus dem Gemenge von Muskel und Pankreas eine zellenfreie Flüssigkeit gewinnen kann, welche den Traubenzucker zerstört, während die vereinzelten Organe dies nicht tun.

Pankreas und Glykolyse.

Die Galle und die Gallenbereitung.

Durch das Anlegen von Gallenfisteln, eine Operation, welche zuerst von SCHWANN im Jahre 1844 ausgeführt wurde und welche in der letzten Zeit be-

1) Vergl. MALYS Jahresber. 26.

2) KAUSCH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; MARCUSE, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894, S. 539.

3) Vergl. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31; HÉDON, Diabète pancréatique. Travaux de Physiologie (Laboratorie de Montpellier 1898).

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39.

sonders von DASTRE und PAWLOW[1]) vervollkommnet worden ist, wird es möglich die Absonderung der Galle zu studieren. Diese Absonderung geht kontinuierlich aber mit wechselnder Intensität vor sich. Sie findet unter einem sehr geringen Drucke statt, weshalb auch ein anscheinend sehr geringfügiges Hindernis für den Abfluss der Galle — ein Schleimpfropf in dem Ausführungsgange oder die Absonderung einer reichlichen Menge dickflüssiger Galle — eine Stagnation und Resorption der Galle durch die Lymphgefässe (Resorptionsikterus) herbeiführen kann. Gallenabsonderung.

Die Menge der im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Galle lässt sich nunmehr bei Hunden genau bestimmen. Diese Menge scheint bei verschiedenen Individuen ungemein schwankend zu sein, und als Grenzwerte hat man bisher 2,9—36,4 g Galle pro Kilo Tier und 24 Stunden beobachtet[2]).

Die Angaben über die Grösse der Gallenabsonderung beim Menschen sind spärlich und unsicher. RANKE fand (nach einer nicht einwurfsfreien Bestimmungsmethode) eine Absonderung von 14 g Galle mit 0,44 g festen Stoffen pro Kilo und 24 Stunden. NOËL-PATON, MAYO-ROBSON, Verf., PFAFF und BALCH und BRAND[3]) haben Schwankungen von 514—1083 ccm pro 24 Stunden gefunden. Derartige Bestimmungen sind indessen von zweifelhaftem Wert, weil es aus der Zusammensetzung der aufgesammelten Galle in den meisten Fällen deutlich hervorgeht, dass es nicht um die Absonderung einer normalen Lebergalle sich gehandelt hat. Grösse der Gallenabsonderung.

Die Grösse der Gallenabsonderung ist übrigens, was besonders STADELMANN[4]) hervorgehoben hat, selbst unter physiologischen Verhältnissen so grossen Schwankungen unterworfen, dass das Studium derjenigen Umstände, welche dieselbe beeinflussen, sehr schwer und unsicher wird. Hieraus erklären sich wohl auch die oft ganz widersprechenden Angaben verschiedener Forscher.

Beim Hungern nimmt die Absonderung ab. Nach LUKJANOW und ALBERTONI[5]) sinkt hierbei die absolute Menge der festen Stoffe, während deren relative Menge ansteigt. Nach der Nahrungsaufnahme steigt die Absonderung wieder an. Hinsichtlich des Zeitpunktes nach der Nahrungsaufnahme, in welchem das Maximum der Absonderung auftritt, gehen die Angaben sehr auseinander. Nach einer genauen Durchsicht und Zusammenstellung aller vorhan- Wirkung der Nahrungsaufnahme

1) SCHWANN, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **2**; PAWLOW, Ergebnisse der Physiol. **1**. Abt. 1.

2) Hinsichtlich der Grösse der Gallenabsonderung bei Tieren vergl. man: HEIDENHAIN, Die Gallenabsonderung, in HERMANNS Handbuch der Physiologie **5** und STADELMANN, Der Ikterus und seine verschiedenen Formen, Stuttgart 1891.

3) RANKE, Die Blutverteilung und der Tätigkeitswechsel der Organe, Leipzig 1871; NOEL-PATON, Rep. Lab. Roy. Coll. Phys. Edinb. **3**; MAYO-ROBSON, Proc. Roy. Soc. **47**; HAMMARSTEN, Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal (3) **16**; PFAFF u. BALCH, Journ. of exp. Medic. 1897; BRAND, PFLÜGERS Arch. **90**.

4) STADELMANN, Der Ikterus etc., Stuttgart 1891.

5) LUKJANOW, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; ALBERTONI, Recherches sur la sécrétion biliaire, Turin 1893.

denen Angaben ist HEIDENHAIN[1]) indessen zu dem Schlusse gekommen, dass bei Hunden die Kurve der Absonderungsgeschwindigkeit zwei Maxima zeigt, das erste um die 3. bis 5., das zweite um die 13. bis 15. Stunde nach der Nahrungsaufnahme. Nach BARBÉRA[2]) ist der Zeitpunkt, wo das Maximum auftritt, auch von der Art der Nahrung abhängig. Bei Kohlehydratnahrung fällt es in der 2. bis 3., nach Eiweissnahrung in der 3. bis 4. und bei Fettnahrung in der 5. bis 7. Stunde nach der Verfütterung.

Nach älteren Angaben ruft unter den verschiedenen Nährstoffen vor allem das Eiweiss eine vermehrte Gallenabsonderung hervor, während die Kohlehydrate die Absonderung herabsetzen oder jedenfalls viel weniger als das Eiweiss anregen sollen. Dies stimmt auch gut mit den neueren Beobachtungen von BARBÉRA[2]) überein. Hinsichtlich der Wirkung des Fettes sind die Angaben etwas divergierend. Während mehrere ältere Forscher keine Steigerung der Gallenabsonderung, sondern eher das Gegenteil nach Fütterung mit Fett beobachteten, hat BARBÉRA nach Fettfütterung eine unzweifelhafte Steigerung der Gallensekretion, die grösser als nach Kohlehydratfütterung ist, konstatieren können. Nach einigen Forschern (ROSENBERG) soll das Olivenöl ein besonders starkes Cholagogum sein, eine Angabe, welche andere Forscher (MANDELSTAMM, DOYON und DUFOURT)[3]) indessen nicht bestätigen konnten.

Wirkung verschiedener Nahrungsstoffe.

Wie BARBÉRA gezeigt hat, besteht eine nahe Beziehung zwischen der Gallenabsonderung und der Menge des gebildeten Harnstoffes, indem eine Steigerung der ersteren mit einer Vermehrung des letzteren Hand in Hand geht. Die Galle ist dementsprechend nach ihm ein Produkt der Desassimilation, dessen Menge mit dem Grade, in welchem die Leber arbeitet, steigt und fällt.

Die Frage, ob es besondere medikamentöse Stoffe, sog. Cholagoga, gibt, die eine spezifisch anregende Wirkung auf die Gallenabsonderung ausüben, ist auch sehr verschieden beantwortet worden. Es haben nämlich mehrere, besonders ältere Beobachter eine vermehrte Gallenabsonderung nach dem Gebrauche von gewissen Arzneimitteln, wie Kalomel, Rhabarber, Jalappe, Terpentinöl, Olivenöl u. a. beobachtet, während andere, besonders neuere Forscher zu ganz entgegengesetzten Resultaten gelangt sind. Allem Anscheine nach rühren diese Widersprüche von den grossen Unregelmässigkeiten der normalen Sekretion her, die bei Versuchen mit Arzneimitteln leicht zu Täuschungen führen können.

Cholagoga.

Dagegen kann wohl nunmehr die Angabe SCHIFFS, dass die vom Darmkanale aus resorbierte Galle eine Steigerung der Gallenausscheidung bewirkt

1) HERMANNS Handb. 5 und STADELMANN, Der Ikterus.

2) Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 16.

3) BARBÉRA, Bull. della scienz. med. di Bologna (7) 5; MALYS Jahresber. 24 und Zentralbl. f. Physiol. 12 u. 16; ROSENBERG, PFLÜGERS Arch. 46; MANDELSTAMM, Über den Einfluss einiger Arzneimmittel auf Sekretion und Zusammensetzung der Galle, Dissert. Dorpat 1890; DOYON u. DUFOURT, Arch. de Physiol. (5) 9. Hinsichtlich der Einwirkung verschiedener Nährstoffe auf die Gallenabsonderung vergl. man übrigens HEIDENHAIN l. c.; STADELMANN, Der Ikterus und BARBÉRA l. c.

und demgemäss als ein Cholagogum wirkt, als eine durch die Untersuchung mehrerer Forscher[1]) sicher festgestellte Tatsache angesehen werden. Das Natriumsalicylat dürfte vielleicht auch ein Cholagogum sein (STADELMANN, DOYON und DUFOURT).

Die Galle ist ein Gemenge von dem Sekrete der Leberzellen und dem sog. Schleim, welcher von den Drüsen der Gallengänge und von der Schleimhaut der Gallenblase abgesondert wird. Das Sekret der Leber, welches regelmässig einen niedrigeren Gehalt an festen Stoffen als die Blasengalle hat, ist dünnflüssig und klar, während die in der Blase angesammelte Galle, infolge einer Resorption von Wasser und der Beimengung von „Schleim", mehr zähe und dickflüssig und durch Beimengung von Zellen, Pigmentkalk und dergleichen trübe wird. Das spez. Gewicht der Blasengalle schwankt bedeutend, beim Menschen zwischen 1,01 und 1,04. Die Reaktion ist alkalisch auf Lackmus. Die Farbe ist bei verschiedenen Tieren wechselnd, goldgelb, gelbbraun, olivenbraun, braungrün, grasgrün oder blaugrün. Die Menschengalle, wie man sie von Hingerichteten unmittelbar nach dem Tode erhält, ist gewöhnlich goldgelb oder gelb mit einem Stich ins Bräunliche. Es kommen jedoch auch Fälle vor, in welchen die frische Blasengalle des Menschen eine grüne Farbe hat. Die gewöhnliche Leichengalle hat eine wechselnde Farbe. Die Galle einiger Tiere hat einen eigentümlichen Geruch. So hat z. B. die Rindergalle, besonders beim Erwärmen, einen Geruch nach Moschus. Der Geschmack der Galle ist ebenfalls bei verschiedenen Tieren ein verschiedener. Die Menschen- und Rindergallen schmecken bitter mit einem süsslichen Nachgeschmack. Die Galle von Schweinen und Kaninchen hat einen intensiven, rein bitteren Geschmack. Beim Erhitzen zum Sieden gerinnt die Galle nicht. Die Rindergalle enthält nur Spuren von echtem Mucin, und ihre schleimige Beschaffenheit rührt nach PAIJKULL hauptsächlich von einem mucinähnlichen Nukleoalbumin her. In der Menschengalle hat Verf.[2]) dagegen echtes Mucin gefunden. Als spezifische Bestandteile enthält die Galle: *Gallensäuren,* an Alkalien gebunden, *Gallenfarbstoffe* und im übrigen wechselnde Mengen Lecithin, Cholesterin, Seifen, Neutralfette, Harnstoff, Ätherschwefelsäure, Spuren von gepaarten Glukoronsäuren, Mineralstoffe, hauptsächlich Chloride und daneben Phosphate von Calcium, Magnesium und Eisen. Spuren von Kupfer kommen auch vor.

Lebergalle und Blasengalle.

Physikalische Eigenschaften der Galle.

Gallensaure Alkalien. Die bisher am besten studierten Gallensäuren können auf zwei Gruppen, die *Glykochol-* und die *Taurocholsäuregruppe,* verteilt werden. Wie Verf.[3]) gefunden hat, kommt indessen bei Haifischen auch eine

[1]) SCHIFF, PFLÜGERS Arch. **3**. Vergl. STADELMANN, Der Ikterus und die Dissertationen seiner Schüler, namentlich WINTELER: Experimentelle Beiträge zur Frage des Kreislaufes der Galle, Inaug.-Diss. Dorpat 1892 und GERTNER: Experimentelle Beiträge zur Physiol. und Pathol. der Gallensekretion, Inaug.-Diss. Jurjew 1893. Ferner STADELMANN, Über den Kreislauf der Galle. Zeitschr. f. Biologie **34**.

[2]) PAIJKULL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**; HAMMARSTEN, l. c. Nova Act. (3) **16**.

[3]) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

dritte Gruppe von Gallensäuren vor, die reich an Schwefel sind und wie die Ätherschwefelsäuren beim Sieden mit Salzsäure Schwefelsäure abspalten. Alle Glykocholsäuren sind stickstoffhaltig, aber schwefelfrei und können unter Wasseraufnahme in Glykokoll und eine stickstofffreie Säure, eine Cholalsäure, gespalten werden. Alle Taurocholsäuren enthalten Stickstoff und Schwefel und werden unter Wasseraufnahme in schwefelhaltiges Taurin und eine Cholalsäure gespalten. Dass es verschiedene Glykochol- und Taurocholsäuren gibt, liegt also daran, dass es mehrere Cholalsäuren gibt.

Hauptgruppen von Gallensäuren.

Die bei Haifischen gefundene gepaarte Gallensäure, vom Verf. *Scymnolschwefelsäure* genannt, liefert als nächste Spaltungsprodukte Schwefelsäure und eine stickstofffreie Substanz *Scymnol* ($C_{27}H_{46}O_5$), welche die für Cholalsäure charakteristischen Farbenreaktionen gibt.

Scymnolsäure.

Die verschiedenen Gallensäuren kommen in der Galle als Alkalisalze, und zwar, entgegen älteren Angaben, auch bei Seefischen (ZANETTI) [1]) überwiegend als Natriumverbindungen vor. In der Galle einiger Tiere findet sich fast nur Glykocholsäure, in der anderer nur Taurocholsäure und bei anderen Tieren ein Gemenge von beiden (vergl. unten).

Sämtliche gallensaure Alkalien sind löslich in Wasser und Alkohol aber unlöslich in Äther. Ihre Lösung in Alkohol wird deshalb von Äther gefällt und diese Fällung ist bei hinreichend vorsichtiger Arbeit für fast alle bisher untersuchte Gallen in Rosetten oder Ballen von feinen Nadeln oder 4—6seitigen Prismen kristallisiert erhalten worden (PLATTNERS kristallisierte Galle). Auch die frische Menschengalle kristallisiert leicht. Die Gallensäuren und deren Salze sind optisch aktiv und rechtsdrehend. Von konzentrierter Schwefelsäure werden die Gallensäuren bei Zimmertemperatur zu einer rotgelben, prachtvoll in grün fluoreszierenden Flüssigkeit gelöst. Bei vorsichtigem Erwärmen mit konzentrierter Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker geben die Gallensäuren eine prachtvoll kirschrote oder rotviolette Flüssigkeit. Auf diesem Verhalten gründet sich die PETTENKOFERsche Reaktion auf Gallensäuren.

Kristallisierte Galle.

Die PETTENKOFERsche *Gallensäureprobe* führt man in folgender Weise aus. In einer kleinen Porzellanschale löst man eine ganz kleine Menge Galle in Substanz direkt in wenig konzentrierter Schwefelsäure und erwärmt, oder man mischt ein wenig der gallensäurehaltigen Flüssigkeit mit konzentrierter Schwefelsäure unter besonderem Achtgeben darauf, dass in beiden Fällen die Temperatur nicht höher als + 60 à 70° C steigt. Dann setzt man unter Umrühren vorsichtig mit einem Glasstabe eine 10 %ige Rohrzuckerlösung tropfenweise zu. Bei Gegenwart von Galle erhält man nun eine prachtvoll rote Flüssigkeit, deren Farbe bei Zimmertemperatur nicht verschwindet, sondern gewöhnlich im Laufe eines Tages mehr blau-violett wird. Die rote Flüssigkeit zeigt in dem Spektrum zwei Absorptionsstreifen, den einen bei F und den anderen zwischen D und E, neben E.

Die Pettenkofersche Gallensäureprobe.

Diese ausserordentlich empfindliche Reaktion missglückt jedoch, wenn man zu stark erwärmt oder eine nicht passende Menge — besonders zu viel —

1) Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, Bd. I, S. 180.

Zucker zusetzt. In dem letztgenannten Falle verkohlt der Zucker leicht und die Probe wird missfarbig, braun oder schwarzbraun. Wenn die Schwefelsäure schweflige Säure oder die niedrigen Oxydationsstufen des Stickstoffes enthält, missglückt die Reaktion leicht. Mehrere andere Stoffe als die Gallensäuren, wie Eiweiss, Ölsäure, Amylalkohol, Morphin u. a., können eine ähnliche Reaktion geben, und man darf daher in zweifelhaften Fällen die spektroskopische Untersuchung der roten Lösung nicht unterlassen.

Die PETTENKOFERsche Gallensäureprobe beruht wesentlich darauf, dass aus dem Zucker durch die Schwefelsäure Furfurol gebildet wird, und dieser Stoff kann deshalb statt des Zuckers zu der Probe benutzt werden (MYLIUS). Nach MYLIUS und v. UDRANSZKY[1]) wendet man am besten eine Furfurollösung von 1 p. m. an. Man löst die Galle in Alkohol, welcher jedoch erst mit Tierkohle von Verunreinigungen befreit werden muss. Zu je 1 ccm der alkoholischen Gallenlösung in einem Reagenzgläschen setzt man 1 Tropfen Furfurollösung und 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und kühlt dann wenn nötig ab, damit die Probe sich nicht zu sehr erwärme. In dieser Weise ausgeführt, soll die Reaktion noch $^1/_{20}$—$^1/_{30}$ mg Cholsäure anzeigen (v. UDRANSZKY). Auch andere Modifikationen der PETTENKOFERschen Probe sind vorgeschlagen worden. **Die Reaktion mit Furfurol.**

Glykocholsäure. Die Zusammensetzung der in der Menschen- und Rindergalle vorkommenden, am meisten studierten Glykocholsäure wird durch die Formel $C_{26}H_{43}NO_6$ ausgedrückt. In der Galle der Fleischfresser fehlt die Glykocholsäure ganz oder fast ganz. Beim Sieden mit Säuren oder Alkalien wird die Glykocholsäure, der Hippursäure analog, in Cholsäure und Glykokoll zerlegt. **Glykocholsäure.**

Die Glykocholsäure kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln oder Prismen. Sie löst sich schwer in Wasser (in etwa 300 Teilen kalten und 120 Teilen siedenden Wassers) und wird daher leicht durch Zusatz von einer verdünnten Mineralsäure zu der Lösung des Alkalisalzes in Wasser ausgefällt. Sie löst sich leicht in starkem Alkohol, aber sehr schwer in Äther. Die Lösungen haben einen bitteren, gleichzeitig süsslichen Geschmack. Die Säure schmilzt bei 138 bis 140° (MEDVEDEW). Die Salze der Alkalien und alkalischen Erden sind in Alkohol und Wasser löslich. Die Salze der schweren Metalle sind meistens unlöslich oder schwer löslich in Wasser. Die Lösung des Alkalisalzes in Wasser wird von Bleizucker, Kupferoxyd- und Ferrisalzen und Silbernitrat gefällt. **Eigenschaften und Verhalten.**

Glykocholeinsäure ist eine zweite, zuerst von WAHLGREN[3]) aus Rindergalle isolierte Glykocholsäure von der Formel $C_{26}H_{43}NO_5$ oder $C_{27}H_{45}NO_5$. Diese Säure, welche bei hydrolytischer Spaltung Glykokoll und Choleinsäure liefert, ist ausser in der Rindergalle auch in Menschengalle und in der Galle des Moschusochsen nachgewiesen worden (HAMMARSTEN)[4]). **Glykocholeinsäure.**

---

1) MYLIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; UDRANSZKI, ebenda **12**.
2) Zentralbl. f. Physiol. **14**.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**.
4) Noch nicht veröffentlichte Untersuchung.

Die Glykocholeinsäure kann wie die Glykocholsäure in Büscheln von feinen Nadeln kristallisieren, wird aber oft in kürzeren dicken Prismen erhalten. Sie ist viel schwerlöslicher in Wasser, auch in siedendem, als die Glykocholsäure und schmilzt bei 175—176° C. Die Alkalisalze sind löslich in Wasser, haben einen fast rein bitteren Geschmack und werden von Neutralsalzen (NaCl) leichter als die Glykocholate gefällt. Die Lösungen der Alkalisalze werden nicht nur von Salzen der schweren Metalle sondern auch von Baryum-, Calcium- und Magnesiumsalzen gefällt.

Eigenschaften.

Die Reindarstellung der Glykocholsäuren kann auf verschiedene Weise geschehen. Man kann also z. B. die mit Alkohol von sog. Schleim befreite Galle, nach Verdunstung des Alkohols, mit Bleizuckerlösung fällen. Den Niederschlag zersetzt man dann mit Sodalösung in der Wärme, verdunstet zur Trockne und extrahiert den Rückstand mit Alkohol, welcher die Alkaliglykocholate löst. Von der filtrierten Lösung wird der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle entfärbt, mit Äther im Überschuss versetzt und die Glykocholsäure durch Zusatz einer verdünnten Mineralsäure aus der Lösung gefällt. Das durch sorgfältiges Auswaschen mit Wasser vollständig von Mineralsäure befreite Gemenge der zwei Glykocholsäuren wird mit Wasser ausgekocht, wobei die Glykocholsäure gelöst wird und aus dem Filtrate beim Erkalten auskristallisiert. Die Glykocholeinsäure bleibt neben umgewandelter Glykocholsäure (Paraglykocholsäure) ungelöst zurück und kann durch Überführung in das schwerlösliche Baryumsalz gereinigt werden. Bezüglich der näheren Details und anderer Darstellungsmethoden wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Darstellung der Glykocholsäuren.

Hyoglykocholsäure, $C_{27}H_{43}NO_5$, hat man die kristallisierende Glykocholsäure der Schweinegalle genannt. Sie ist sehr schwerlöslich in Wasser. Die Alkalisalze, deren Lösungen einen intensiv bitteren Geschmack ohne süsslichen Nebengeschmack haben, werden von $CaCl_2$, $BaCl_2$ und $MgCl_2$ gefällt und können von Na_2SO_4, in hinreichender Menge zugesetzt, wie eine Seife ausgesalzen werden. Neben dieser Säure kommt in der Schweinegalle noch eine andere Glykocholsäure vor (JOLIN)[1].

Säuren der Schweinegalle.

Das **Glykocholat** in der Galle der Nager wird auch von den obengenannten Erdsalzen gefällt, kann aber, wie das entsprechende Salz der Menschen- oder Rindergalle, durch Sättigung mit einem Neutralsalz (Na_2SO_4) nicht direkt ausgeschieden werden. **Guanogallensäure** ist eine der Glykocholsäuregruppe vielleicht angehörige, in Peruguano gefundene, nicht näher untersuchte Säure.

Taurocholsäure. Die in der Galle von Menschen, Fleischfressern, Rindern und einigen anderen Pflanzenfressern, wie Schafen und Ziegen, vorkommende Taurocholsäure hat die Zusammensetzung $C_{26}H_{45}NSO_7$. Beim Sieden mit Säuren und Alkalien spaltet sie sich in Cholsäure und Taurin.

Taurocholsäure.

Die Taurocholsäure kann, wenn auch nur schwierig, in feinen, an der Luft zerfliessenden Nadeln erhalten werden (PARKE)[2]. Sie ist in Wasser sehr leicht löslich und kann ihrerseits auch die schwer lösliche Glykocholsäure in Lösung halten. Dies ist der Grund, warum ein Gemenge von Glykocholat mit einer genügenden Menge von Taurocholat, wie es oft in der Rindergalle vorkommt, nicht von einer verdünnten Säure gefällt wird. Die Taurocholsäure ist leicht löslich in Alkohol, aber unlöslich in Äther. Die Lösungen haben einen

Eigenschaften und Verhalten

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 u. 13.

2) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 160.

bitter-süsslichen Geschmack. Die Salze sind im allgemeinen leicht löslich in Wasser und die Lösungen der Alkalisalze werden nicht von Kupfersulfat, Silbernitrat oder Bleizucker gefällt. Bleiessig erzeugt dagegen einen in siedendem Alkohol löslichen Niederschlag.

Zur Darstellung der Taurocholsäure geht man am besten von der entfärbten, kristallisierten Hundegalle, welche angeblich nur Taurocholat enthält, aus. Die Lösung solcher Galle wird mit Bleiessig und Ammoniak gefällt und der gewaschene Niederschlag in siedendem Alkohol gelöst. Das Filtrat behandelt man mit H_2S, das neue Filtrat wird in gelinder Wärme bis auf ein kleines Volumen verdunstet und mit einem Überschuss von wasserfreiem Äther versetzt, da die Säure bisweilen teilweise kristallisiert. **Darstellung der Taurocholsäure.**

Chenotaurocholsäure hat man eine in der Gänsegalle als die wesentlichste Gallensäure derselben vorkommende Säure von der Formel $C_{29}H_{49}NSO_6$ genannt. Diese, wenig studierte Säure ist amorph, löslich in Wasser und Alkohol.

Die Taurocholsäuren sind zum Unterschied von den Glykocholsäuren im allgemeinen leicht löslich in Wasser. In der Galle des Walrosses kommt indessen eine verhältnismässig schwerlösliche, leicht kristallisierende Taurocholsäure vor, die wie eine Glykocholsäure aus der Lösung des Alkalisalzes in Wasser durch Zusatz einer Mineralsäure ausgefällt werden kann (HAMMARSTEN)[1]). **Taurocholsäure.**

Wie oben mehrmals gesagt worden, spalten sich die zwei Gallensäuren beim Sieden mit Säuren oder Alkalien in stickstofffreie Cholalsäuren und Glykokoll, bezw. Taurin. Unter den verschiedenen Cholalsäuren ist die am eingehendsten untersuchte die folgende.

Cholsäure. Die gewöhnliche, als Zersetzungsprodukt der Menschen- und Rindergalle erhaltene Cholalsäure, welche in dem Darminhalte regelmässig und bisweilen auch im Harne bei Ikterus vorkommt, hat nach STRECKER und den meisten neueren Forschern die Zusammensetzung $C_{24}H_{40}O_5 = C_{20}H_{31}\begin{cases} CH.(OH) \\ (CH_2.OH)_2 \\ COOH \end{cases}$

Nach MYLIUS[2]) ist die Cholsäure eine einbasische Alkoholsäure mit einer sekundären und zwei primären Alkoholgruppen. Bei der Oxydation wird zuerst Dehydrocholsäure (HAMMARSTEN), $C_{24}H_{34}O_5$ gebildet. Bei weiterer Oxydation entsteht Biliansäure (CLEVE), $C_{24}H_{34}O_8$, oder richtiger, nach LASSAR-COHN und PREGL, ein Gemenge von Bilian- und Isobiliansäure. Bei der Oxydation der Biliansäure entsteht darauf Ciliansäure (LASSAR-COHN), deren Formel nach PREGL, $C_{20}H_{28}O_8$ ist. Als Produkt einer weitgehenden Oxydation hat man auch die noch nicht näher studierte Cholesterinsäure erhalten, wogegen die Behauptung SÉNKOWSKIS, dass als Oxydationsprodukt auch Phtalsäure entsteht, als unrichtig sich erwiesen hat (BULNHEIM, PREGL[3]). Durch Re- **Derivate der Cholsäure.**

1) Nicht veröffentlichte Untersuchung.

2) Die Untersuchungen von STRECKER über die Gallensäuren finden sich in Annal. d. Chem. u. Pharm. **65**, **67** u. **70**; MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **19**.

3) HAMMARSTEN, ebenda **14**; CLEVE, Bull. Soc. chim. **35**; LASSAR-COHN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32**; PREGL, Wien. Sitz.-Ber. Bd. **111**. Math. Naturw. Kl. 1902; SÉNKOWSKI, Monatshefte f. Chem. **17**; BULNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, wo man auch die Literatur über Cholesterinsäure findet.

duktion (bei der Fäulnis) kann nach MYLIUS aus der Cholsäure die Desoxycholsäure, $C_{24}H_{40}O_4$, entstehen. Durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor erhielt PREGL ein Produkt, welches er als eine Monokarbonsäure von der Formel $C_{20}H_{31}\begin{cases} CH_2 \\ (CH_3)_2 \\ COOH \end{cases}$ betrachtet. SÉNKOWSKI[1]) hat durch Reduktion das Anhydrid einer Säure von der Formel $C_{24}H_{40}O_2$, die er Cholylsäure nennt, erhalten.

Die Cholsäure kristallisiert teils mit 1 Molekül Wasser in rhombischen Tafeln oder Prismen und teils in grossen rhombischen Tetraedern oder Oktaedern mit 1 Mol. Kristallalkohol (MYLIUS). Diese Kristalle werden an der Luft bald undurchsichtig, porzellanweiss. Sie lösen sich sehr schwer in Wasser (in 4000 Teilen kaltem und 750 Teilen kochendem), ziemlich leicht in Alkohol, aber sehr schwer in Äther. Die amorphe Cholsäure ist weniger schwerlöslich. Die Lösungen haben einen süsslich-bitteren Geschmack. Die Kristalle verlieren den Kristallalkohol erst bei langdauerndem Erhitzen auf 100—120° C. Die wasser- und alkoholfreie Säure schmilzt bei + 195° C. Mit Jod geht sie eine charakteristische blaue Verbindung ein (MYLIUS).

Kristallisierte Cholsäure.

Die Alkalisalze sind leicht löslich in Wasser, können aber von konzentrierten Alkalilaugen oder Alkalikarbonatlösungen wie eine ölige, beim Erkalten kristallinisch erstarrende Masse ausgeschieden werden. In Alkohol sind die Alkalisalze weniger leicht löslich und beim Verdunsten der Lösung können sie kristallieren. Die spez. Drehung des Natriumsalzes ist: (α) D = + 31,4°[2]). Die Lösung der Alkalisalze in Wasser wird, wenn sie nicht zu verdünnt ist, von Bleizucker und von Chlorbaryum sogleich oder nach einiger Zeit gefällt. Das Baryumsalz kristallisiert in feinen, seideglänzenden Nadeln; es ist ziemlich schwer löslich in kaltem, etwas leichter löslich in warmem Wasser. In warmem Alkohol ist das Baryumsalz, wie auch das in Wasser unlösliche Bleisalz, löslich.

Salze der Cholsäure.

Choleinsäure ($C_{25}H_{42}O_4$) hat LATSCHINOFF eine andere Cholalsäure — von der Formel $C_{24}H_{40}O_4$ nach LASSAR-COHN[3]) — genannt. Diese Säure, welche in wechselnder, oft geringer Menge in der Rindergalle vorkommt, gibt bei ihrer Oxydation erst *Dehydrocholeinsäure*, $C_{24}H_{34}O_4$ und dann *Cholansäure*, $C_{24}H_{34}O_8$ und *Isocholansäure*.

Choleinsäure.

Die Choleinsäure kristallisiert wasserfrei in sechsseitigen glashellen Prismen mit zugespitzten Enden, Schmelzpunkt 185—190°; die kristallisierte, wasserhaltige Säure schmilzt bei 135—140° C (LATSCHINOFF). Die Säure löst sich sehr schwer in Wasser und ist auch verhältnismässig schwer löslich in Alkohol. Sie hat einen intensiv, fast rein bitteren Geschmack und gibt nicht die MYLIUSsche

Eigenschaften.

1) MYLIUS l. c.; PREGL, PFLÜGERs Arch. **71**; SÉNKOWSKI, Monatshefte f. Chem. **19**.

2) Vergl. VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

3) LATSCHINOFF, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **18** u. **20**; LASSAR-COHN, ebenda **26** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; vergl. auch VAHLEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

Jodreaktion der Cholsäure. Die spez. Drehung ist $(\alpha) D = + 48{,}87^0$ (VAHLEN). Das Baryumsalz, welches aus heisser alkoholischer Lösung in sphärischen Aggregaten radiär gestellter Nadeln kristallisiert, ist schwerlöslicher in Wasser als das entsprechende Salz der Cholsäure.

Die Beziehung der Choleinsäure zu der **Desoxycholsäure** ist noch unklar. Nach LATSCHINOFF und LASSAR-COHN sind beide Säuren identisch, und hierfür spricht auch der Umstand, dass die Desoxycholsäure bei ihrer Oxydation ebenfalls Dehydrocholeinsäure und Cholansäure gibt (PREGL). Die Desoxycholsäure ist dagegen leichtlöslicher in Alkohol und hat einen niedrigeren Schmelzpunkt, nämlich 172—173° im wasserfreien Zustande (PREGL). Aus dem Grunde lässt PREGL [1]) es dahingestellt sein, ob beide Säuren identische oder isomere Substanzen sind. Desoxycholsäure.

Die Darstellung beider Cholalsäuren geschieht am besten aus Rindergalle, welche 24 Stunden lang mit Barytwasser oder Natronlauge gekocht wird. Nach MYLIUS [2]) wird die Galle hierbei mit dem 5. Teil ihres Gewichtes 30prozentiger Natronlauge versetzt. Nach beendetem Kochen sättigt man mit CO_2 und verdunstet fast zur Trockne. Den Rückstand zieht man mit 96-prozentigem Alkohol aus, darauf verdünnt man die alkoholische Lösung mit Wasser, bis höchstens 20 p. c. Alkohol in der Lösung sich befinden, und fällt darauf mit $BaCl_2$-Lösung vollständig aus. Der Niederschlag, welcher neben Fettsäuren die Choleinsäure enthält, wird abfiltriert und aus dem Filtrate die Cholalsäure mit Salzsäure ausgefällt. Nachdem die Säure allmählich kristallinisch geworden ist, kristallisiert man sie wiederholt aus Alkohol oder Methylalkohol um. Darstellung.

Aus dem oben erwähnten Baryumniederschlage erhält man Choleinsäure, wenn man erst die Baryumsalze mit Natriumkarbonat in Natriumsalze überführt, dann durch fraktionierte Fällung mit Baryumacetat die Fettsäuren ausfällt, aus dem Filtrate die Choleinsäure mit Salzsäure ausscheidet und aus Eisessig wiederholt umkristallisiert.

PREGL [3]) hat ein etwas abweichendes, vereinfachtes Verfahren zur Darstellung der Cholsäure und Gewinnung der Desoxycholsäure aus der Rindergalle angegeben. Bezüglich dieser wie auch anderer Darstellungsmethoden wird auf die Originalarbeit und ausführlichere Handbücher hingewiesen.

Fellinsäure, $C_{23}H_{40}O_4$, nennt SCHOTTEN eine Cholalsäure, welche er neben der gewöhnlichen aus Menschengalle dargestellt hat. Die Säure kristallisiert, ist unlöslich in Wasser und liefert sehr schwer lösliche Baryum- und Magnesiumsalze. Sie gibt die PETTENKOFERsche Reaktion weniger leicht und mit einer mehr rotblauen Farbe. Fellinsäure.

Die gepaarten Säuren der Menschengalle sind nicht hinreichend untersucht. Allem Anscheine nach enthält die Menschengalle bei verschiedenen Gelegenheiten verschiedene Mengen der verschiedenen gepaarten Gallensäuren, denn in einigen Fällen werden die gallensauren Salze der Menschengalle von $BaCl_2$ gefällt, in anderen dagegen nicht. Nach den Angaben von LASSAR-COHN [2]) konnte er aus Menschengalle drei Cholalsäuren darstellen, nämlich gewöhnliche Cholsäure, Choleinsäure und Fellinsäure.

---

[1]) Wien. Sitz.-Ber. Bd. **111**. Math. Naturw. Kl. 1902; LATSCHINOFF l. c.; LASSAR-COHN l. c. Vergl. auch MYLIUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **19**.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **12**.

[3]) l. c. Wien. Sitzber.

[4]) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; LASSAR-COHN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27**.

Lithofellinsäure.

Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, hat man eine in orientalischen Bezoarsteinen vorkommende, in Wasser unlösliche, in Alkohol verhältnismässig leicht, in Äther dagegen nur wenig lösliche, der Cholalsäure verwandte Säure genannt [1]).

Der Hyoglykochol- und Chenotaurocholsäure wie auch der Glykocholsäure der Galle der Nager entsprechen besondere Cholalsäuren. In der Eisbärengalle kommt neben Cholsäure und Choleinsäure auch eine dritte Cholalsäure, die Ursocholeinsäure, $C_{19}H_{30}O_4$ oder $C_{18}H_{28}O_4$ vor (HAMMARSTEN) [2]). Auch in den Gallen anderer Tiere (Walross, Seehunde) sind besondere Cholalsäuren enthalten (Verf.) [3]).

Dyslysin und Choloidinsäure.

Beim Sieden mit Säuren, bei der Fäulnis im Darme und beim Erhitzen verlieren die Cholalsäuren Wasser und gehen in Andydride, sogen. *Dyslysine*, über. Das, der gewöhnlichen Cholsäure entsprechende Dyslysin, $C_{24}H_{36}O_3$, welches in den Exkrementen vorkommt, ist amorph, unlöslich in Wasser und Alkalien. *Choloidinsäure*, $C_{24}H_{38}O_4$, hat man ein erstes Anhydrid oder eine Zwischenstufe bei der Dyslysinbildung genannt. Beim Sieden mit Alkalilauge werden die Dyslysine in die entsprechenden Cholalsäuren zurückverwandelt.

Nachweis der Gallensäuren.

Nachweis der Gallensäuren in tierischen Flüssigkeiten. Um die Gallensäuren dermassen rein erhalten zu können, dass die PETTENKOFERsche Reaktion angestellt werden kann, muss zuerst alles Eiweiss und Fett entfernt werden. Um das Eiweiss zu entfernen, macht man die Flüssigkeit erst neutral und fügt dann einen so grossen Überschuss von Alkohol zu, dass das Gemenge mindestens 85 Vol. Prozent wasserfreien Alkohol enthält. Man filtriert, extrahiert das gefällte Eiweiss von neuem mit Alkohol, vereinigt sämtliche Filtrate, destilliert den Alkohol ab und verdunstet zur Trockne. Der Rückstand wird mit starkem Alkohol vollständig erschöpft, filtriert und aus dem Filtrate der Alkohol vollständig verdunstet. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, wenn nötig filtriert und die Lösung mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den gewaschenen Niederschlag löst man in siedendem Alkohol, filtriert warm und setzt einige Tropfen Sodalösung zu. Dann verdampft man zur Trockne, extrahiert den Rückstand mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss zu. Der nun entstehende Niederschlag kann zu der PETTENKOFERschen Probe verwendet werden. Es ist nicht nötig, die Kristallisation abzuwarten, vor allem aber darf man nicht eine in der Flüssigkeit auftretende Kristallisation ohne weiteres für kristallisierte Galle halten. Es können nämlich auch Nadeln von Alkaliacetat sich ausscheiden. Über den Nachweis von Gallensäuren im Harne vergl. Kap. 15.

Physiologische und pathologische Gallenfarbstoffe.

Gallenfarbstoffe. Die bisher bekannten Gallenfarbstoffe sind verhältnismässig zahlreich, und allem Anscheine nach gibt es deren noch mehrere. Die Mehrzahl der bekannten Gallenfarbstoffe kommt indessen nicht in der normalen Galle, sondern entweder in alter Leichengalle oder auch, und zwar vorzugsweise, in Gallenkonkrementen vor. Die unter physiologischen Verhältnissen in der Menschengalle vorkommenden Farbstoffe sind das rotgelbe *Bilirubin*, das grüne *Biliverdin* und bisweilen auch *Urobilin* oder ein demselben nahestehender Farbstoff. Die in Gallensteinen gefundenen Farbstoffe sind (ausser dem *Bili-*

1) Vergl. JÜNGER u. KLAGES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 28 (ältere Literatur).

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.

3) Nicht veröffentlichte Untersuchungen.

rubin und dem *Biliverdin*) *Bilifuscin*, *Biliprasin*, *Bilihumin*, *Bilicyanin* (und *Choletelin*?). Ausserdem sind von einigen Forschern auch andere, noch weniger studierte Farbstoffe in der Galle von Menschen und Tieren beobachtet worden. Die zwei obengenannten physiologischen Farbstoffe, das Bilirubin und Biliverdin, sind es auch, welche die goldgelbe oder orangegelbe, bezw. grüne Farbe der Galle bedingen. Sind, wie dies am öftesten in der Rindergalle der Fall ist, beide Farbstoffe gleichzeitig in der Galle anwesend, so können sie die verschiedensten Nuancen zwischen rotbraun und grün hervorrufen.

Bilirubin. Dieser, von verschiedenen Forschern mit verschiedenen Namen, wie Cholepyrrhin, Biliphäin, Bilifulvin und Hämatoidin bezeichnete Farbstoff hat nach der gewöhnlichen Ansicht die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (MALY). Das Bilirubin kommt vorzugsweise in den Gallensteinen als Bilirubinkalk vor. Es findet sich ferner in der Lebergalle wohl aller Vertebraten, in der Blasengalle besonders beim Menschen und bei den Fleischfressern, welche jedoch bisweilen im nüchternen Zustande oder beim Hungern in der Blase eine grüne Galle haben. Es kommt auch in dem Dünndarminhalte, im Blutserum der Pferde, in alten Blutextravasaten (als Hämatoïdin) und beim Ikterus in dem Harne und in den gelbgefärbten Geweben vor. Von Wasserstoff in Statu naseendi wird es in *Hydrobilirubin* $C_{32}H_{40}N_4O_7$ (MALY) übergeführt, welches sowohl mit dem Harnfarbstoffe *Urobilin* wie mit dem im Darminhalte gefundenen *Stercobilin* (MASIUS und VANLAIR[1]) grosse Ähnlichkeit zeigt. Durch nicht zu starke Oxydation entstehen aus dem Bilirubin Biliverdin und andere Farbstoffe (vergl. unten).

Vorkommen des Bilirubins.

Das Bilirubin stammt von dem Blutfarbstoffe her. Es hat dieselbe prozentische Zusammensetzung wie das Hämatoporphyrin und ebenso wie das Hämatin liefert es als Oxydationsprodukt Hämatinsäureimid (KÜSTER)[2]).

Das Bilirubin ist teils amorph und teils kristallinisch. Das amorphe Bilirubin ist ein rotgelbes Pulver von fast derselben Farbe wie amorphes Schwefelantimon; das kristallisierende hat fast die Farbe der kristallisierten Chromsäure. Die Kristalle, welche leicht durch spontane Verdunstung einer Lösung von Bilirubin in Chloroform erhalten werden können, sind rotgelbe, rhombische Tafeln, deren stumpfe Winkel oft abgerundet sind. Aus heissem Dimethylanilin kristallisiert es beim Erkalten in breiten, an beiden Enden schief abgeschnittenen Säulen oder in Keulenform.

Bilirubinkristalle.

Das Bilirubin ist unlöslich in Wasser und kommt in tierischen Flüssigkeiten als lösliches Bilirubinalkali vor. Es ist sehr wenig löslich in Äther, Benzol, Schwefelkohlenstoff, Amylalkohol, fetten Ölen und Glyzerin. In Alkohol ist es etwas weniger schwer löslich. Von kaltem Chloroform wird es in dem Verhältnis 1:600, von warmem dagegen viel leichter gelöst. In kaltem Dimethylanilin löst es sich in dem Verhältnisse 1:100, in heissem viel reich-

[1]) MALY, Wiener Sitzungsber. **57** und Annal d. Chem. **163**; MASIUS u. VANLAIR, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1871, S. 369.

[2]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30** u. **35**.

licher. Seine Lösungen zeigen keine Absorptionsstreifen, sondern nur eine kontinuierliche Absorption von dem roten zu dem violetten Ende des Spektrums, und sie haben noch bei starker Verdünnung (1:500000) in einer 1,5 cm dicken Schicht eine deutlich gelbe Farbe. Setzt man einer verdünnten Lösung von Bilirubinalkali in Wasser Ammoniak in Überschuss und darauf Chlorzinklösung hinzu, so wird die Lösung erst tiefer orange gefärbt, ändert aber allmählich ihre Farbe und wird zuerst olivenbraun und darauf grün. In dem Spektrum, dessen violetter und blauer Teil erst stark verdunkelt wird, sieht man nun die Streifen des alkalischen Cholecyanins (vergl. unten) oder jedenfalls den Streifen dieses Farbstoffes in Rot zwischen *C* und *D*, nahe an *C*. Dies ist eine gute Reaktion auf Bilirubin. Die Verbindungen des Bilirubins mit Alkali sind unlöslich in Chloroform, und durch Schütteln mit verdünnter Alkalilauge kann man das Bilirubin aus seiner Lösung in Chloroform entfernen (Unterschied von Lutein). Lösungen von Bilirubinalkali in Wasser werden von den löslichen Salzen der alkalischen Erden wie auch von Metallsalzen gefällt.

Eigenschaften des Bilirubins.

Lässt man eine alkalische Bilirubinlösung mit der Luft in Berührung stehen, so wird allmählich Sauerstoff aufgenommen und grünes Biliverdin gebildet. Dieser Vorgang wird durch Erwärmen beschleunigt. Hierbei wirkt indessen nach KÜSTER das Alkali auch spaltend auf den Farbstoff ein, und es entsteht kein einheitlicher Körper. Auch unter anderen Verhältnissen entsteht durch Oxydation aus dem Bilirubin Biliverdin. Dem Aussehen nach ähnliche, grüne Farbstoffe entstehen auch bei Einwirkung von anderen Reagenzien, wie Cl, Br und J. Nach JOLLES[1]) soll hierbei (bei Anwendung der v. HÜBLschen Jodlösung) ebenfalls Biliverdin entstehen, während es nach anderen (THUDICHUM, MALY[2]) um Substitutionsprodukte des Bilirubins sich handelt.

Die GMELINsche *Gallenfarbstoffreaktion*. Überschichtet man in einem Reagenzglase Salpetersäure, welche etwas salpetrige Säure enthält, vorsichtig mit einer Lösung von Bilirubinalkali in Wasser, so erhält man an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten nacheinander eine Reihe von farbigen Schichten, welche von oben nach unten gerechnet folgende Reihenfolge einnehmen: grün, blau, violett, rot, und rotgelb. Diese Farbenreaktion, die GMELINsche Probe, ist sehr empfindlich und gelingt noch gut bei Gegenwart von 1 Teil Bilirubin in 80000 Teilen Flüssigkeit. Der grüne Ring darf nie fehlen, aber auch der rotviolette muss gleichzeitig vorhanden sein, weil sonst eine Verwechselung mit dem Lutein, welches einen blauen oder grünlichen Ring gibt, geschehen kann. Die Salpetersäure darf nicht zu viel salpetrige Säure enthalten, weil die Reaktion dann so rasch verläuft, dass sie nicht typisch wird. Alkohol darf nicht zugegen sein, weil er bekanntlich mit der Säure ein Farbenspiel in grün oder blau hervorrufen kann.

Die Gmelinsche Reaktion.

1) KÜSTER, l. c. Bd. **35**; JOLLES, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **59** und PFLÜGERS Arch. **75**.

2) THUDICHUM, Journ. of chem. Soc. (2) **13** und Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **53**; MALY, Wien. Sitzungsber. **72**.

Die *Reaktion* von HAMMARSTEN. Man bereitet sich erst eine Säure, die aus 1 Vol. Salpetersäure und 19 Vol. Salzsäure (jede Säure von etwa 25 %) besteht. Von diesem Säuregemenge, welches wenigstens ein Jahr aufbewahrt werden kann, mischt man — jedoch erst, nachdem es durch Stehen gelblich geworden ist — 1 Vol. mit 4 Vol. Alkohol. Setzt man zu einigen ccm dieser sauren farblosen Lösung einige Tropfen Bilirubinlösung hinzu, so nimmt sie sogleich eine dauerhafte, schön grüne Farbe an. Durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges zu dieser grünen Flüssigkeit kann man sehr leicht nacheinander und beliebig langsam säntliche Farben der GMELINschen Skala bis zum Choletelin hervorrufen. Reaktion von Hammarsten.

Die HUPPERTsche *Reaktion*. Wird eine Lösung von Bilirubinalkali mit Kalkmilch oder mit Chlorcalcium und Ammoniak versetzt, so entsteht ein aus Bilirubinkalk bestehender Niederschlag. Bringt man diesen Niederschlag nach dem Auswaschen mit Wasser noch feucht in ein Reagenzgläschen, füllt dieses bis zur Hälfte mit Alkohol, welcher mit Salzsäure angesäuert worden ist, und erhitzt genügend lange zum Sieden, so nimmt die Flüssigkeit eine smaragdgrüne oder blaugrüne Farbe an. Die Huppertsche Reaktion.

Bezüglich einiger Modifikationen der GMELINschen Probe und einiger anderen Gallenfarbstoffreaktionen wird auf das Kap. 15 (Harn) verwiesen.

Das die GMELINsche Probe charakterisierende Farbenspiel wird der allgemeinen Ansicht nach durch eine Oxydation hervorgerufen. Die erste Oxydationsstufe stellt das grüne Biliverdin dar. Dann folgt ein blauer Farbstoff, welcher von HEINSIUS und CAMPBELL *Bilicyanin*, von STOKVIS *Cholecyanin* genannt worden und ein charakteristisches Absorptionsspektrum zeigt. Die neutralen Lösungen dieses Farbstoffes sind nach STOKVIS blaugrün oder stahlblau mit prachtvoller roter Fluorescenz. Die alkalischen Lösungen sind grün und fluorescieren unbedeutend. Die alkalischen Lösungen zeigen drei Absorptionstreifen, einen, scharf und dunkel, in Rot zwischen *C* und *D* nahe an *C*, einen zweiten, weniger scharf, *D* deckend und einen dritten zwischen *E* und *F*, nahe an *E*. Die stark sauren Lösungen sind violettblau und zeigen deutlich zwei, von JAFFÉ beschriebene Streifen zwischen den Linien *C* und *E*, durch einen schmalen, nahe bei *D* befindlichen Zwischenraum von einander getrennt. Ein dritter Streifen zwischen *b* und *F* ist schwer zu sehen. Als nächste Oxydationsstufe nach diesem blauen Farbstoffe tritt ein rotes Pigment auf, und endlich erhält man als letztes Oxydationsprodukt ein gelblichbraunes, von MALY *Choletelin* genanntes Pigment, welches in neutraler, alkoholischer Lösung keinen, in saurer Lösung dagegen einen Streifen zwischen *b* und *F* zeigt. Durch Oxydation des Cholecyanins mit Bleiperoxyd kann man nach STOKVIS[1]) ein von ihm Choletelin genanntes Produkt erhalten, welches dem später zu besprechenden Harnurobilin sehr ähnlich ist. Oxydationsprodukte des Bilirubins.

1) HEINSIUS u. CAMPBELL, PFLÜGERS Arch. **4**; STOKVIS, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1872, S. 785; ebenda 1873, S. 211 u. 449; JAFFÉ, ebenda 1868; MALY, Wiener Sitzungsber. **59**.

Die Darstellung des Bilirubins geschieht am besten aus Gallensteinen von Rindern, welche Konkremente sehr reich an Bilirubinkalk sind. Die fein gepulverten Konkremente werden (hauptsächlich zur Entfernung von Cholesterin und Gallensäuren) erst mit Äther und dann mit siedendem Wasser erschöpft. Dann behandelt man das Pulver mit Salzsäure, welche das Pigment frei macht, wäscht vollständig mit Wasser und Alkohol aus, trocknet und extrahiert anhaltend mit siedendem Chloroform. Aus dem Chloroform scheidet sich das Bilirubin in Krusten ab, die noch ein oder zweimal derselben Behandlung mit Chloroform unterworfen werden. Darauf wird mit Alkohol extrahiert und entweder aus Chloroformlösung mit Alkohol gefällt oder aus kochendem Dimethylanilin umkristallisiert.

Darstellung des Bilirubins.

Die von den obengenannten Bilirubinkrusten getrennte Chloroformlösung enthält nach KÜSTER[1]) einen, dem Bilirubin nahestehenden, stickstoffärmeren, ebenfalls durch Alkohol fällbaren Farbstoff. Die quantitative Bestimmung des Bilirubins kann auf spektrophotometrischem Wege nach den für den Blutfarbstoff angegebenen Gründen geschehen.

Biliverdin. $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Dieser Stoff, welcher durch Oxydation des Bilirubins entsteht, kommt in der Galle mehrerer Tiere, in erbrochenem Mageninhalt, in der Placenta der Hündin (?), in Vogeleierschalen, im Harne bei Ikterus und bisweilen in Gallensteinen, wenn auch nur in untergeordneter Menge, vor.

Biliverdin.

Das Biliverdin ist amorph, es ist wenigstens nicht in gut ausgebildeten Kristallen erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser, Äther und Chloroform (dies gilt wenigstens für das aus Bilirubin künstlich dargestellte Biliverdin), löst sich aber in Alkohol oder Eisessig mit schön grüner Farbe. Von Alkalien wird es mit braungrüner Farbe gelöst und es wird aus dieser Lösung von Säuren, wie auch von Calcium-, Baryum- und Bleisalzen gefällt. Das Biliverdin gibt die HUPPERTsche und GMELINsche Reaktion wie auch die Reaktion des Verfs. mit der blauen Farbe anfangend. Von Wasserstoff in statu nascendi wird es in Hydrobilirubin übergeführt. Beim Stehen der grünen Galle, wie auch durch Einwirkung von Ammoniumsulfhydrat, kann das Biliverdin zu Bilirubin reduziert werden (HAYCRAFT und SCOFIELD)[2]).

Eigenschaften und Reaktionen.

Die Darstellung des Biliverdins geschieht gewöhnlich so, dass man eine alkalische Bilirubinlösung in dünner Schicht in einer Schale an der Luft stehen lässt, bis die Farbe braungrün geworden ist. Die Lösung wird dann mit Chlorwasserstoffsäure gefällt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, bis keine HCl-Reaktion mehr erhalten wird, in Alkohol gelöst und durch Zusatz von Wasser der Farbstoff wieder ausgeschieden. Etwa verunreinigendes Bilirubin kann mit Chloroform entfernt werden. HUGOUNENQ und DOYON[3]) stellen das Biliverdin aus dem Bilirubin mit Natriumperoxyd und ein wenig Salzsäure dar.

Darstellung des Biliverdins.

Bilifuscin hat STÄDELER[4]) einen amorphen, braunen, in Alkohol und Alkalien löslichen, in Wasser und Äther fast unlöslichen und in Chloroform (wenn nicht gleichzeitig Bilirubin zugegen ist) sehr schwer löslichen Farbstoff genannt. In reinem Zustande gibt das Bilifuscin

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.
2) Zentralbl. f. Physiol. **3**, S. 222 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.
3) Arch de Physiol. (5) 8.
4) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. u. Pathol. chem. Analyse, 6. Aufl. S. 225.

die GMELINsche Reaktion nicht. Dies gilt auch von dem Bilifuscin v. ZUMBUSCHS[1]), welches mehr einer Huminsubstanz ähnelt und dessen Formel zu $C_{64}H_{96}N_7O_{14}$ bestimmt wurde. Es ist in Gallensteinen gefunden worden. *Biliprasin* ist ein grüner, von STÄDELER aus Gallensteinen dargestellter Farbstoff, welcher gewöhnlich als ein Gemenge von Biliverdin und Bilifuscin betrachtet wird. Nach DASTRE und FLORESCO[2]) soll dagegen das Biliprasin eine Zwischenstufe zwischen Bilirubin und Biliverdin sein. Es kommt nach ihnen als physiologischer Farbstoff in der Blasengalle mehrerer Tiere vor und entsteht durch Oxydation des Bilirubins. Diese Oxydation soll auch durch ein in der Galle vorhandenes Oxydationsferment bewirkt werden können. *Bilihumin* nannte STÄDELER den braunen, amorphen Rückstand, welcher nach dem Ausziehen der Gallensteine mit Chloroform, Alkohol und Äther zurückbleibt. Es gibt die GMELINsche Probe nicht. Das *Bilicyanin* ist auch in Gallensteinen (vom Menschen) gefunden worden (HEINSIUS und CAMPBELL). *Cholohämatin* nennt MAC MUNN einen in Schaf- und Rindergalle oft vorkommenden, durch vier Absorptionsstreifen gekennzeichneten Farbstoff, welcher aus dem Hämatin durch Einwirkung von Natriumamalgam entstehen soll. In trockenem Zustande, durch Verdunstung der Chloroformlösung gewonnen, ist er grün, in alkalischer Lösung olivenbraun. In naher Beziehung zu diesem Farbstoff steht wahrscheinlich das von LOEBISCH und FISCHLER[3]) aus Rindergalle isolierte, kristallisierende *Bilipurpurin*. Sonstige Gallenfarbstoffe.

Zum Nachweis der Gallenfarbstoffe in tierischen Flüssigkeiten oder Geweben benutzt man gewöhnlich die GMELINsche oder die HUPPERTsche Reaktion. Die erste kann in der Regel direkt ausgeführt werden, und die Gegenwart von Eiweiss stört nicht, sondern lässt im Gegenteil das Farbenspiel noch deutlicher hervortreten. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Blutfarbstoff kann man die Gallenfarbstoffe erst durch Zusatz von Natriumdiphosphat und Kalkmilch ausfällen. Den, die Gallenfarbstoffe enthaltenden Niederschlag kann man dann direkt zu der HUPPERTschen Reaktion verwenden oder man kann auch, was noch einfacherer und sicherer ist, ein wenig des Niederschlages in dem Reagenze des Verfs. lösen. Im Blute weist man nach HEDENIUS[4]) das Bilirubin in der Weise nach, dass man mit Alkohol die Proteinstoffe ausfällt, das Filtrat mit Salzsäure oder Schwefelsäure ansäuert und kocht. Die Flüssigkeit nimmt dabei eine grüne Farbe an. Serum und seröse Flüssigkeiten können nach Zusatz von Alkohol und ein wenig Säure direkt gekocht werden. Nachweis der Gallenfarbstoffe.

Ausser den Gallensäuren und den Gallenfarbstoffen sind in der Galle auch *Cholesterin*, *Lecithin*, *Jekorin* oder andere *Phosphatide*, *Palmitin*, *Stearin*, *Oleïn*, *Myristinsäure* (LASSAR-COHN[5]), *Seifen*, *Ätherschwefelsäuren*, gepaarte *Glukuronsäuren*, *diastatisches* und *proteolytisches Enzym* gefunden worden. *Cholin* und *Glyzerinphosphorsäure* dürften wohl, wenn sie vorhanden sind, als Zersetzungsprodukte des Lecithins zu betrachten sein. *Harnstoff* kommt, wenn auch nur spurenweise, als physiologischer Bestandteil der Menschen-, Rinder- und Hundegalle vor. In der Galle von Haifischen und Rochen kommt der Harnstoff in so grosser Menge vor, dass er einen der Hauptbestandteile der Galle darstellt[6]). Als *Mineralbestandteile* enthält die Galle ausser dem Alkali, an welches die Gallensäuren gebunden sind, Chlornatrium und Chlorkalium, Calcium- und Magnesiumphosphat und Eisen — in der Menschengalle 0,04 bis Übrige Gallenbestandteile.

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

[2]) Arch. de Physiol. (5) **9**.

[3]) MAC MUNN, Journal of Physiol. **6**; LOEBISCH u. FISCHLER, Wien. Sitz.-Bericht. **112** (1903).

[4]) Upsala Läkaref. Förh. **29**, auch MALYS Jahresber. **24**.

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

[6]) HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

0,115 p. m. Eisen (YOUNG[1]) — vorzugsweise an Phosphorsäure gebunden. Spuren von Kupfer scheinen regelmässig und Spuren von Zink nicht gerade selten vorzukommen. Sulfate fehlen gänzlich oder kommen nur in sehr kleinen Mengen vor.

Eisenausscheidung durch die Galle.

Die Menge des Eisens in der Galle wechselt sehr. Nach NOVI hängt sie von der Art der Nahrung ab und bei Hunden soll sie am geringsten bei Brotnahrung und am grössten bei Fleischkost sein. Nach DASTRE ist dies dagegen nicht der Fall. Trotz konstanter Ernährung schwankt nach ihm der Gehalt an Eisen in der Galle und er hängt vor allem von den blutbildenden und blutzersetzenden Faktoren ab. Nach BECCARI[2]) soll auch während der Inanition das Eisen aus der Galle nicht verschwinden und dem Prozentgehalte nach kein konstantes Absinken zeigen. Die Frage, in wie weit das in den Körper eingeführte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, ist verschieden beantwortet worden. Dass die Leber die Fähigkeit hat, das Eisen ebenso wie andere Metalle aus dem Blute aufzunehmen und dann zurückzuhalten, unterliegt keinem Zweifel. Während aber einige Forscher, wie NOVI und KUNKEL, der Ansicht sind, dass das eingeführte und vorübergehend in der Leber abgelagerte Eisen durch die Galle ausgeschieden wird, leugnen dagegen andere, wie HAMBURGER, GOTTLIEB und ANSELM[3]) eine solche Eisenausscheidung durch die Galle.

Quantit. Zusammensetzung.

Quantitative Zusammensetzung der Galle. Ausführliche Analysen von Menschengallen, die indessen der Blase von Leichen entnommen wurden, und welche Analysen folglich nur untergeordnetes Interesse darbieten, sind von HOPPE-SEYLER und seinen Schülern ausgeführt worden. Ältere, weniger ausführliche Analysen der ganz frischen Blasengalle von Menschen haben FRERICHS und v. GORUP-BESANEZ ausgeführt[4]). Die von ihnen analysierten Gallen stammten von ganz gesunden Personen, welche hingerichtet oder durch Unglücksfälle verstorben waren. Die zwei Analysen von FRERICHS beziehen sich: Nr. 1 auf einen 18jährigen und Nr. 2 auf einen 22jährigen Mann. Die Analysen von v. GORUP-BESANEZ beziehen sich: Nr. 1 auf einen 49jährigen Mann und Nr. 2 auf eine 29jährige Frau. Die Zahlen sind, wie gewöhnlich, auf 1000 Teile berechnet.

1) Journ. of Anat. and Physiol. **5**, S. 158.

2) NOVI, vergl. MALYS Jahresber. **20**; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **3**; BECCARI, Arch. ital. de Biol. **28**.

3) KUNKEL, PFLÜGERS Arch. **14**; HAMBURGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**; GOTTLIEB, ebenda **15**; ANSELM, Über die Eisenausscheidung der Galle, Inaug.-Dissert. Dorpat 1891. Vergl. ferner die in der Fussnote 4, S. 205 zitierten Arbeiten.

4) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie S. 301; SOCOLOFF, PFLÜGERS Arch. **12**; TRIFANOWSKI, ebenda **9**; FRERICHS in HOPPE-SEYLERS Physiol. Chem. S. 299; v. GORUP-BESANEZ, ebenda.

	FRERICHS 1	FRERICHS 2	v. GORUP-BESANEZ 1	v. GORUP-BESANEZ 2
Wasser	860,0	859,2	822,7	898,1
Feste Stoffe	140,0	140,8	177,3	101,9
Gallensaure Alkalien	72,2	91,4	107,9	56,5
Schleim und Farbstoff	26,6	29,8	22,1	14,5
Cholesterin	1,6	2,6	47,3	30,9
Fett	3,2	9,2		
Anorganische Stoffe	6,5	7,7	10,8	6,2

Zusammensetzung der Blasengalle.

Die Lebergalle des Menschen ist ärmer an festen Stoffen als die Blasengalle. In mehreren Fällen hat man nur 12—18 p. m. feste Stoffe gefunden; aber in diesen Fällen ist die Galle kaum als normal anzusehen. JACOBSEN fand in einer Galle 22,4—22,8 p. m. feste Stoffe. Der Verf., welcher Gelegenheit hatte, in sieben Fällen von Gallenfisteloperation die Lebergalle zu analysieren, hat wiederholt einen Gehalt von 25—28 p. m. feste Stoffe beobachtet. In einem Falle, bei einem kräftig gebauten Weibe, schwankte der Gehalt der Lebergalle an festen Stoffen im Laufe von 10 Tagen zwischen 30,10 und 38,6 p. m. Noch höhere Zahlen, von mehr als 40 p. m., sind in ein paar Fällen von BRAND[1]) beobachtet worden. Dieser Forscher hebt auch mit Recht hervor, dass die Galle bei inkompleten Fisteln, wo sie also zum Teil wieder resorbiert wird, reicher an festen Stoffen als bei vollständigen Fisteln ist.

Die molekuläre Konzentration der Menschengalle ist nach den Untersuchungen von BRAND, BONANNI und STRAUSS[2]) trotz dem wechselnden Gehalte an Wasser und festen Stoffen fast immer identisch mit derjenigen des Blutes. Der Gefrierpunkt schwankt nämlich nur zwischen —0,54° und 0,58°. Diese Stabilität des osmosischen Druckes erklärt sich dadurch, dass in den konzentrierteren Gallen mit grösseren Mengen organischer Substanz (mit grossen Molekülen) der Gehalt an anorganischen Salzen niedriger ist[3]).

Molekulare Konzentration.

Die Menschengalle enthält bisweilen, aber nicht immer, Schwefel in ätherschwefelsäureähnlicher Bindung. Die Menge dieses Schwefels kann sogar 1/4—1/3 der gesamten Schwefelmenge betragen. Die Menschengalle ist regelmässig reicher an Glykochol- als an Taurocholsäure. In sechs vom Verf. analysierten Fällen von Lebergalle schwankte das Verhältnis von Taurochol- zu Glykocholsäure zwischen 1 : 2,07 und 1 : 14,36. Die von JACOBSEN analysierte Galle enthielt gar keine Taurocholsäure.

Lebergalle des Menschen.

Als Beispiele von der Zusammensetzung der Lebergalle des Menschen folgen hier die Analysen von drei, vom Verf. analysierten Gallen. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet[4]).

1) JACOBSEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 6; HAMMARSTEN, Nova Acta. Reg. Soc. Scient. Upsal. 16; BRAND, PFLÜGERS Arch. 90.

2) BRAND l. c.; BONANNI, Ref. in Biochem. Zentralbl. 1; STRAUSS, Berlin. klin. Wochenschr. 1903.

3) Vergl. BRAND l. c.; HAMMARSTEN l. c.

4) Neuere quant. Analysen findet man bei BRAND, v. ZEYNEK, Wien. klin. Wochenschr. 1899; BONANNI l. c.

Zusammensetzung der Lebergalle.

Feste Stoffe	25,200	35,260	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,600
Mucin und Farbstoff	5,290	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	9,040
Taurocholat	3,034	2,079	2,180
Glykocholat	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Lecithin }	0,220	0,574	0,650
Fett }		0,956	0,610
Lösliche Salze	8,070	6,760	7,250
Unlösliche Salze	0,250	0,490	0,210

Unter den Mineralstoffen kamen in allergrösster Menge Chlor und Natrium vor. Die Relation zwischen Kalium und Natrium schwankte in verschiedenen Gallen recht bedeutend. Schwefelsäure und Phosphorsäure kamen nur in sehr geringen Mengen vor.

Kindergalle.

Baginsky und Sommerfeld[1]) fanden in der Blasengalle von Kindern echtes Mucin, mit etwas Nukleoalbumin gemischt. Die Gallen enthielten als Mittel 896,5 p. m. Wasser; 103,5 p. m. feste Stoffe; 20 p. m. Mucin; 9,1 p. m. Mineralstoffe; 25,2 p. m. gallensaure Salze, darunter 16,3 p. m. Glykocholat und 8,9 p. m. Taurocholat; 3,4 p. m. Cholesterin; 6 p. m. Lecithin; 6,7 p. m. Fett und 2,8 p. m. Leucin[2]).

Farbstoffgehalt.

Der Farbstoffgehalt der Menschengalle ist in einem Falle von Gallenfistel von Noël-Paton nach einer vielleicht doch nicht ganz zuverlässigen Methode zu 0,4—1,3 p. m. bestimmt worden. Für die Hundegalle liegen genauere, nach der spektrophotometrischen Methode ausgeführte Bestimmungen vor. Nach Stadelmann[3]) enthält die Hundegalle als Mittel 0,6—0,7 p. m. Bilirubin. Pro 1 Kilo Tier werden in 24 Stunden höchstens 7 mg Farbstoff secerniert.

Relatives Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren.

Bei den Tieren ist das relative Mengenverhältnis der Glykochol- und Taurocholsäure sehr wechselnd. Durch Bestimmungen des Schwefelgehaltes hat man gefunden, dass, soweit die bisherige Erfahrung reicht, die Taurocholsäure bei fleischfressenden Säugetieren, bei Vögeln, Schlangen und Fischen die vorherrschende Säure ist. Unter den Pflanzenfressern haben Schafe und Ziegen eine überwiegend taurocholsäurehaltige Galle. Die Rindergalle enthält bisweilen überwiegend Taurocholsäure, in anderen Fällen überwiegend Glykocholsäure und wiederum in einzelnen Fällen fast ausschliesslich die letztgenannte Säure. Die Gallen des Kaninchens, des Hasens und des Känguruhs enthalten überwiegend, die des Schweines fast ausschliesslich Glykocholsäure. Irgend einen bestimmten Einfluss verschiedener Nahrung auf das relative Mengenverhältnis der zwei Gallensäuren hat man nicht nachweisen können. Nach Ritter[4]) soll jedoch bei Kälbern, wenn sie von der Milch- zu der Pflanzennahrung übergehen, die Menge der Taurocholsäure abnehmen.

1) Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin 1894—95.
2) Analysen von Kindergallen findet man auch bei Heptner, Malys Jahresber. **30**.
3) Noel-Paton, Rep. Lab. Roy. Soc. Coll. Phys. Edinb. **3**; Stadelmann, Der Ikterus.
4) Zit. nach Malys Jahresber. **6**, S. 195.

Zu der obengenannten Berechnung der Taurocholsäure aus dem Schwefelgehalte der gallensauren Salze ist indessen zu bemerken, dass diese Berechnung zu keinen sicheren Schlüssen führen kann. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass auch die Gallen anderer Tiere ebenso wie die der Haifische und des Menschen Schwefel in anderer Bindung wie als Taurocholsäure enthalten können [1]).

Das Cholesterin, welches nach der Ansicht mehrerer Forscher nicht nur aus der Leber, sondern zum Teil auch aus den Gallenwegen stammt, soll dementsprechend in grösserer Menge in der Blasen- wie in der Lebergalle und reichlicher in der nicht filtrierten als in der filtrierten Galle vorkommen (DOYON und DUFOURT [2]). Cholesterin.

Die *Gase* der Galle bestehen aus einer reichlichen Menge Kohlensäure, welche mit dem Alkaligehalte zunimmt, höchstens Spuren von Sauerstoff und einer sehr kleinen Menge Stickstoff.

Über die *Beschaffenheit der Galle in Krankheiten* ist nur wenig bekannt. Die Menge des *Harnstoffes* hat man in der Urämie bedeutend vermehrt gefunden. *Leucin* und *Tyrosin* sind bei akuter gelber Leberatrophie und bei Typhus beobachtet worden. Spuren von *Eiweiss* (abgesehen von dem Nukleoalbumin) hat man einige Male in der Menschengalle gefunden. Sogenannte *pigmentäre Acholie*, d. h. die Absonderung einer, Gallensäuren aber keine Gallenfarbstoffe enthaltenden Galle hat man auch mehrmals beobachtet. In allen solchen, von ihm beobachteten Fällen fand RITTER dabei eine Fettdegeneration der Leberzellen, wogegen sogar bei hochgradiger Fettinfiltration eine normale, pigmenthaltige Galle abgesondert wird. Die Absonderung einer an Gallensäuren sehr armen Galle ist von HOPPE-SEYLER [3]) bei Amyloiddegeneration der Leber beobachtet worden. Bei Tieren, Hunden und besonders Kaninchen, hat man den Übergang von Blutfarbstoff in die Galle infolge von Vergiftungen oder anderen, zu einer Zerstörung der Blutkörperchen führenden Einflüssen wie auch nach intravenösen Hämoglobininjektionen beobachtet (WERTHEIMER und MEYER, FILEHNE, STERN [4]). Die Galle bei Krankheiten.

Das physiologische Sekret der Gallenblase ist nach WAHLGREN [5]) beim Menschen eine fadenziehende, alkalisch reagierende Flüssigkeit mit 11,24—19,63 p. m. festen Stoffen. Die fadenziehende Beschaffenheit rührt nicht von Mucin, sondern von einer phosphorhaltigen Proteinsubstanz (Nukleoalbumin oder Nukleoproteid) her.

In der Gallenblase findet man in pathologischen Fällen bisweilen statt der Galle eine mehr oder weniger dickflüssige oder fadenziehende, fast farblose Flüssigkeit, die Pseudomucine oder andere eigentümliche Proteinsubstanzen enthält [6]).

Chemismus der Gallenbereitung. Die Frage, welche hier in erster Linie beantwortet werden muss, ist folgende: Entstehen die spezifischen Bestandteile der Galle, die Gallensäuren und Gallenfarbstoffe, in der Leber und, wenn dies der Fall ist, entstehen sie ausschliesslich in diesem Organe oder werden sie auch anderswo gebildet? Gallenbereitung.

1) HAMMARSTEN, Über Eisbärengalle, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32.

2) Arch. de Physiol.

3) RITTER, Compt. rend. 74 und Journ. et de l'anat. de la physiol. (par Robin) 1872; HOPPE-SEYLER, Physiol. Chemie S. 317.

4) WERTHEIMER und MEYER, Compt. rend. 108; FILEHNE, VIRCHOWS Arch. 121; STERN, ebenda 123.

5) Vergl. MALYS Jahresber. 32.

6) Vergl. WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 (Literaturangaben); SOLLMANN, Amer. Medicine 5 (1903).

Die Untersuchung des Blutes und besonders die vergleichende Untersuchung des Pfortader- und Lebervenenblutes unter normalen Verhältnissen hat noch keine Beiträge zur Aufklärung dieser Frage geliefert, und es ist deshalb zur Entscheidung derselben nötig gewesen, bei Tieren die Leber zu exstirpieren oder aus dem Kreislaufe auszuschalten. Werden die Gallenbestandteile nicht in der Leber oder jedenfalls nicht in diesem Organe allein gebildet, sondern vielmehr nur mittelst der Leber aus dem Blute eliminiert, so muss man nach der Exstirpation oder der Ausschaltung dieses Organes aus dem Blutkreislaufe eine Anhäufung von Gallenbestandteilen in Blut und Geweben erwarten können. Werden die Gallenbestandteile dagegen ausschliesslich in der Leber gebildet, so können die fraglichen Operationen selbstverständlich keinen solchen Erfolg haben. Unterbindet man dagegen den Ductus choledochus, so müssen die Gallenbestandteile, gleichgültig ob sie in der Leber oder anderswo gebildet werden, in Blut und Geweben sich ansammeln.

Prinzip der Untersuchung.

Nach diesem Prinzipe hat KÖBNER an Fröschen den Beweis für die Entstehung der *Gallensäuren* ausschliesslich in der Leber zu liefern versucht. Während man nämlich nach der Exstirpation der Leber bei diesen Tieren keine Gallensäuren in Blut und Geweben hat nachweisen können, gelang es KÖBNER dagegen nach Unterbindung des Ductus choledochus diesen Nachweis zu führen. Dass beim Hunde die Gallensäuren in der Leber entstehen, geht aus einer Untersuchung von LUDWIG und FLEISCHL[1]) hervor. Nach Unterbindung des Ductus choledochus beobachteten sie, dass die Gallenbestandteile von den Lymphgefässen der Leber aufgesaugt und durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführt wurden. Nach einer solchen Operation können in dem Blute Gallensäuren nachgewiesen werden, während sie im normalen Blute nicht nachzuweisen sind. Wurden dagegen der Ductus choledochus und der Ductus thoracicus zugleich unterbunden, so fanden sich keine nachweisbaren Spuren von Gallensäuren im Blute, was doch der Fall hätte sein müssen, wenn sie auch in anderen Organen oder Geweben in nennenswerter Menge gebildet werden.

Entstehung der Gallensäuren in der Leber.

Nach älteren Angaben von CLOEZ und VULPIAN wie auch von VIRCHOW sollen Gallensäuren auch in den Nebennieren vorkommen. Diese Angaben sind indessen durch neuere Untersuchungen von STADELMANN und BEIER[2]) nicht bestätigt worden. Man hat also gegenwärtig keinen Grund, eine Bildung von Gallensäuren anderswo als in der Leber anzunehmen.

Dass die *Gallenfarbstoffe* auch in anderen Organen als in der Leber entstehen können, dürfte dagegen unzweifelhaft bewiesen sein, wenn nämlich, wie dies allgemein angenommen wird, der in alten Blutextravasaten vorkommende Farbstoff Hämatoidin mit dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, identisch ist (vergl. S. 269). Von LATSCHENBERGER[3]) ist auch bei Pferden unter pathologischen Verhältnissen eine Entstehung von Gallenfarbstoff aus dem Blutfarbstoffe in den Geweben beobachtet worden. Auch das Vorkommen von Gallenfarbstoff

Entstehung von Gallenfarbstoffen in den Geweben.

1) KÖBNER, vergl. HEIDENHAIN, Physiologie der Absonderungsvorgänge in HERMANNS Handbuch **5**; FLEISCHL, Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig **9**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, wo man auch die ältere Literatur findet.

3) Vergl. MALYs Jahresber. **16** und Monatshefte f. Chem. **9**.

in der Placenta dürfte von einer Gallenfarbstoffbildung daselbst herrühren, während das Vorkommen von geringen Mengen Gallenfarbstoff in dem Blutserum einiger Tiere vielleicht von einer Resorption desselben herrühren könnte.

Wenn aber Gallenfarbstoffe in anderen Organen als in der Leber entstehen können, so fragt es sich demnächst, welche Bedeutung dieses letztgenannte Organ für die Ausscheidung und die Entstehung des Gallenfarbstoffes hat. In dieser Hinsicht ist zuerst daran zu erinnen, dass die Leber ein Ausscheidungsorgan für den im Blute kreisenden Gallenfarbstoff ist. TARCHANOFF hat nämlich an Gallenfistelhunden die Beobachtung gemacht, dass intravenöse Injektion von Bilirubin eine sehr bedeutende Steigerung der Gallenfarbstoffausscheidung zur Folge hat. Diese Angaben sind durch spätere Untersuchungen von VOSSIUS [1]) bestätigt worden.

Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Zur Entscheidung der Frage, ob der Gallenfarbstoff nicht nur durch die Leber ausgeschieden, sondern in derselben auch gebildet wird, sind zahlreiche Versuche angestellt worden. Bei Experimenten an Tauben konnte STERN nach Unterbindung der Gallengänge allein schon nach fünf Stunden Gallenfarbstoff in dem Blutserum nachweisen, während er nach Unterbindung aller Gefässe der Leber und zugleich der Gallengänge weder im Blute noch in den Geweben der, 10—24 Stunden nach der Operation getöteten Tiere etwas Gallenfarbstoff nachweisen konnte. Es haben ferner MINKOWSKI und NAUNYN [2]) gefunden, dass die Vergiftung mit Arsenwasserstoff, welche bei vorher gesunden Gänsen eine reichliche Bildung von Gallenfarbstoff und Entleerung schon nach kurzer Zeit von einem biliverdinreichen Harn zur Folge hat, bei entleberten Gänsen in dieser Hinsicht ohne Wirkung ist.

Entstehung der Gallenfarbstoffe in der Leber.

Bei Säugetieren hat man keine derartigen, beweisenden Versuche ausführen können, weil die Tiere zu kurze Zeit die Operation überleben; aber trotzdem dürfte wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass auch bei ihnen die Leber dasjenige Organ ist, in welchem unter physiologischen Verhältnissen der Gallenfarbstoff fast ausschliesslich gebildet wird.

Bezüglich des Materials, aus welchem die Gallensäuren entstehen, lässt sich mit Sicherheit sagen, dass die zwei Komponenten, das Glykokoll und das Taurin, welche beide stickstoffhaltig sind, aus den Proteinstoffen entstehen. Für das Taurin ist die nahe Beziehung desselben zu der Cystingruppe des Eiweissmoleküles durch die Untersuchungen von FRIEDMANN (vergl. Kap. 2) besonders dargetan worden, und in der allerletzten Zeit hat v. BERGMANN [3]) durch Fütterungsversuche mit Natriumcholalat und Cystin an Hunden bewiesen, dass im Tierkörper das Cystin in Taurin übergeführt wird und dass das Taurin der Galle aus dem Eiweiss der Nahrung stammt. Über die Abstammung der stickstofffreien Cholalsäuren, welche man früher ohne genügende Gründe von dem Fette herleiten wollte, kennt man dagegen nichts Sicheres.

Material der Gallensäurebildung.

1) TARCHANOFF, PFLÜGERS Arch. **9**; VOSSIUS, zit. nach STADELMANN, Der Ikterus.
2) STERN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **19**; MINKOWSKI u. NAUNYN, ebenda **21**.
3) HOFMEISTERS Beitr. **4**.

Als Muttersubstanz der Gallenfarbstoffe betrachtet man den Blutfarbstoff. Wäre die Identität des Hämatoidins und des Bilirubins über jeden Zweifel erhaben, so könnte auch eine solche Ansicht schon durch diesen Umstand als bewiesen betrachtet werden. Unabhängig von dieser, nunmehr wohl allgemein anerkannten Identität der beiden Farbstoffe scheint jedoch die obige Ansicht genügend begründet zu sein. Es ist von mehreren Forschern bewiesen worden, dass in den Geweben aus dem Blutfarbstoffe gelbe oder gelbrote Farbstoffe entstehen können, welche die GMELINsche Farbstoffreaktion geben und welche, wenn sie auch noch nicht fertige Gallenfarbstoffe sind, jedoch Vorstufen derselben darstellen (LATSCHENBERGER). Einen weiteren Beweis für die Entstehung der Gallenfarbstoffe aus Blutfarbstoff hat man darin sehen wollen, dass aus dem Hämatin durch Reduktion das dem Hydrobilirubin sehr ähnliche Urobilin entstehen kann (vergl. Kap. 15 Harn). Es soll ferner das Hämatoporphyrin (vergl. S. 180) nach NENCKI und SIEBER dem Bilirubin isomer und nahe verwandt sein. Für die Entstehung des Bilirubins aus dem Blutfarbstoffe spricht endlich besonders der Umstand, dass nach der einstimmigen Erfahrung mehrerer Forscher[1]) das Auftreten von freiem Hämoglobin in dem Plasma — nach Zerstörung von roten Blutkörperchen durch die verschiedenartigsten Einflüsse (vergl. unten) oder durch Injektion von Hämoglobinlösung — eine vermehrte Bildung von Gallenfarbstoff zur Folge haben kann. Es wird dabei nicht nur der Pigmentgehalt der Galle bedeutend vermehrt, sondern es kann sogar unter Umständen Gallenfarbstoff in den Harn übergehen (Ikterus). Nach Injektion von Hämoglobinlösung an einem Hunde, subkutan oder in die Peritonealhöhle, beobachteten STADELMANN und GORODECKI[2]) eine mehr als 24 Stunden andauernde und in einem Falle sogar um 61 p. c. gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffausscheidung durch die Galle.

Material der Gallenfarbstoffbereitung.

Wenn also das eisenfreie Bilirubin aus dem eisenhaltigen Hämatin entsteht, so muss dabei Eisen abgespalten werden. Dieser Vorgang könnte nach der Ansicht von NENCKI und SIEBER[3]) nach folgendem Schema $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe + 2H_2O - Fe = 2C_{16}H_{18}N_2O_3$ verlaufen. Von besonderem Interesse ist die Frage, in welcher Form oder Verbindung das Eisen abgespalten wird, und ferner, ob es mit der Galle eliminiert werde. Das letztere scheint nicht, wenigstens nicht in grösserem Umfange, der Fall zu sein. Auf je 100 Teile Bilirubin, welche mit der Galle ausgeschieden werden, enthält die letztere nach KUNKEL nur 1,4—1,5 Teile Eisen, während 100 Teile Hämatin etwa 9 Teile Eisen enthalten. Es haben ferner MINKOWSKI und BASERIN[4]) gefunden, dass die reichliche Gallenfarbstoffbildung, welche bei der Vergiftung mit Arsenwasserstoff vorkommt, nicht von einer Vermehrung des Eisengehaltes der Galle begleitet ist.

Verhalten des Eisens bei der Gallenfarbstoffbereitung.

1) Vergl. STADELMANN, Der Ikterus etc., Stuttgart 1891.

2) Vergl. STADELMANN, Der Ikterus.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**, S. 440.

4) KUNKEL, PFLÜGERS Arch. **14**; MINKOWSKI u. BASERIN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **23**.

Die Menge des Eisens in der Galle scheint also nicht der Menge des Eisens in dem zersetzten Blutfarbstoffe zu entsprechen. Dagegen scheint es, auf Grund der Beobachtnugen mehrerer Forscher[1]), als würde das Eisen wenigstens in erster Linie von der Leber als eisenreiche Pigmente oder Proteinstoffe zurückgehalten werden.

In welcher Beziehung steht die Bildung der Gallensäuren zu derjenigen des Gallenfarbstoffes? Entstehen diese beiden Hauptbestandteile der Galle gleichzeitig aus demselben Materiale und kann man also einen bestimmten Zusammenhang zwischen Bilirubin- und Gallensäurebildung in der Leber nachweisen? Die Untersuchungen von STADELMANN lehren, dass dies nicht der Fall ist. Bei gesteigerter Gallenfarbstoffbildung nimmt nämlich die Gallensäurebildung ab, und die Zufuhr von Hämoglobin zur Leber bewirkt zwar eine stark vermehrte Bilirubinbildung, setzt aber gleichzeitig die Gallensäureproduktion stark herab. Die Gallenfarbstoff- und die Gallensäurebildung haben also nach STADELMANN gesonderten Zelltätigkeiten ihren Ursprung zu verdanken.

Beziehung der Gallenfarbstoff- zu der Gallensäurebildung.

Eine Resorption von Galle aus der Leber und ein Übergang von Gallenbestandteilen in Blut und Harn kommt bei gehindertem Abfluss der Galle und überhaupt in den verschiedenen Formen von *hepatogenem Ikterus* vor. Gallenfarbstoffe können jedoch auch unter anderen Umständen in den Harn übergehen und besonders in den Fällen, in welchen bei Tieren durch Injektion von Wasser oder einer Lösung von gallensauren Salzen, durch Vergiftung mit Äther, Chloroform, Arsenwasserstoff, Phosphor oder Toluylendiamin u. a., wie auch bei Menschen in schweren Infektionskrankheiten, eine Auflösung oder Zerstörung von roten Blutkörperchen stattfindet. Man hat auch vielfach eine Umwandlung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff anderswo als in der Leber, namentlich in dem Blute, annehmen zu können geglaubt. Eine solche Annahme ist indessen durch die wichtigen Untersuchungen von MINKOWSKI und NAUNYN, AFANASSIEW, SILBERMANN und besonders von STADELMANN[2]) überhaupt sehr unwahrscheinlich geworden, und für einige der obengenannten Fälle, wie nach Vergiftung mit Phosphor, Toluylendiamin und Arsenwasserstoff, ist sie durch Experimente direkt widerlegt.

Verschiedene Formen von Ikterus.

Der Ikterus ist auch in diesen Fällen hepatogen; er rührt also von einer Resorption von Gallenfarbstoff aus der Leber her, und diese Resorption scheint in den verschiedenen Fällen in etwas verschiedener Weise zu stande kommen zu können. So kann die Galle eine zähe Beschaffenheit annehmen, die dem niedrigen Sekretionsdrucke entgegenwirkt und also eine Stauung herbeiführt. In anderen Fällen können vielleicht die feinsten Gallenwege durch krankhafte Schwellung der Leberzellen komprimiert werden, oder es kann ein Katarrh der Gallenwege auftreten, der zu einer Stauung der Galle führt (STADELMANN).

Hepatogener Ikterus.

1) Vergl. NAUNYN u. MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; LATSCHENBERGER l. c.; NEUMANN, VIRCHOWS Arch. **111** und die Literatur in der Fussnote 1, S. 240.

2) Die hierher gehörige Literatur findet man bei STADELMANN, Der Ikterus.

Anhang zur Galle. Gallenkonkremente.

Die in der Gallenblase vorkommenden Konkremente, deren Grösse, Form und Anzahl sehr bedeutend wechseln können, sind je nach der Art und Beschaffenheit desjenigen Stoffes, welcher ihre Hauptmasse bildet, dreierlei Art.

Verschiedene Arten von Gallensteinen.

Die eine Gruppe von Gallensteinen enthält als Hauptbestandteil Pigmentkalk, die andere Cholesterin und die dritte Calciumkarbonat und Phosphat. Konkremente der letztgenannten Gruppe sind beim Menschen sehr selten. Die sogen. Cholesterinsteine sind bei ihm die am meisten vorkommenden, während die beim Menschen weniger oft vorkommenden Pigmentkalksteine bei Rindern die häufigsten sind.

Pigmentsteine.

Die *Pigmentsteine* sind beim Menschen im allgemeinen nicht gross; bei Rindern und Schweinen dagegen findet man bisweilen Gallensteine, welche die Grösse einer Walnuss haben oder noch grösser sind. In den meisten Fällen bestehen sie, von anderen Pigmenten abgesehen, überwiegend aus Bilirubinkalk mit nur wenig oder fast keinem Biliverdin. Bisweilen findet man jedoch auch kleine, schwarze oder grünschwarze, metallglänzende Steine, welche überwiegend Bilifuscin nebst Biliverdin enthalten. Eisen und Kupfer scheinen regelmässig in Pigmentsteinen vorzukommen. Auch Mangan und Zink sind einige Male in ihnen gefunden worden. Die Pigmentsteine sind regelmässig schwerer als Wasser.

Cholesterinsteine.

Die *Cholesterinsteine*, deren Grösse, Form, Farbe und Struktur sehr wechselnd sein können, sind oft leichter als Wasser. Die Bruchfläche ist radiär kristallinisch oder auch zeigt sie, was sehr gewöhnlich ist, kristallinisch konzentrische Schichten. Die Schnittfläche ist wachsglänzend, und ebenso nimmt die Bruchfläche beim Reiben gegen den Nagel Wachsglanz an. Durch Reibung gegeneinander in der Gallenblase werden sie oft facettiert oder erhalten andere eigentümliche Formen. Die Oberfläche ist bisweilen wachsähnlich, fast weiss, meistens hat sie aber eine sehr wechselnde Farbe. Sie ist bisweilen glatt, in anderen Fällen rauh oder höckerig. Der Gehalt der Konkremente an Cholesterin schwankt von 642 bis 981 p. m. (RITTER)[1]. Neben dem Cholesterin enthalten die Cholesterinsteine bisweilen auch wechselnde Mengen Pigmentkalk, was ihnen ein sehr wechselndes Aussehen erteilen kann.

Cholesterin.

Cholesterin. $C_{27}H_{46}O$ (OBERMÜLLER) oder, wie man gewöhnlich angibt, $C_{27}H_{44}O$ (MAUTHNER und SUIDA). Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure oder von Phosphorsäure, aber auch in anderer Weise hat man aus dem Cholesterin Kohlenwasserstoffe erhalten, die man als *Cholesteriline*, *Cholesterone* und *Cholesterilene* bezeichnet hat (ZWENGER, WALITZKY u. a.). MAUTHNER und SUIDA[2]), welche diese Kohlenwasserstoffe näher untersucht haben, konnten durch

1) Journ. de l'anat. et de la physiol. (par ROBIN) 1872.

2) OBERMÜLLER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1889 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; MAUTHNER u. SUIDA, Wien. Sitzungsber. Math. Nat. Klasse **103**, Abt. 2b, wo man auch die ältere Literatur findet.

Erhitzen von Cholesterin mit entwässertem Kupfersulfat ein kristallisierendes Cholesterilen erhalten. Die Kohlenwasserstoffe sollen nach WEYL[1]) in naher Beziehung zu der Terpengruppe stehen. Durch Oxydation des Cholesterins mit heisser konzentrierter Salpetersäure erhielt WINDAUS Dinitroisopropan. Sonst hat man bei der Oxydation teils indifferente und teils saure Produkte erhalten, die eine nahe Beziehung des Cholesterins zu den Cholalsäuren wahrscheinlich machen. In der letzten Zeit haben MAUTHNER und SUIDA als Oxydationsprodukte drei Säuren von den Formeln $C_{12}H_{16}O_8$, $C_{13}H_{18}O_8$ und $C_{14}H_{20}O_9$ erhalten. DIELS und ABDERHALDEN[2]) erhielten durch Einwirkung von Natriumhypobromit eine kristallisierende Säure von der Formel $C_{20}H_{32}O_3$. Sie schmilzt bei 290° und gibt kristallisierende Derivate. Cholesterin.

Das Cholesterin kommt in geringer Menge in fast allen tierischen Säften und Flüssigkeiten vor. Im Harne ist es jedoch nur sehr selten und immer nur in sehr geringer Menge gefunden worden. Es findet sich auch in den verschiedensten Geweben und Organen — besonders reichlich in dem Gehirne und dem Nervensysteme — ferner in Eidottern, Sperma, Wollfett (neben Isocholesterin), in der Hautsalbe, in dem Darminhalte, den Exkrementen und dem Mekonium. Pathologisch kommt es besonders in Gallensteinen, ferner in Atherombälgen, Eiter, Tuberkelmasse, alten Transsudaten, Cystenflüssigkeiten, Auswurf und Geschwülsten vor. Das Cholesterin kommt nicht überall frei, sondern wie im Wollfett, Blut, Lymphe, Gehirn, Vernix caseosa und Epidermisbildungen zum Teil als Fettsäureester vor. Im Pflanzenreiche hat man mehrere Arten von Cholesterin, die man *Phytosterine* nennt, gefunden. Vorkommen des Cholesterins.

Das Cholesterin, wie es aus warmem Alkohol beim Erkalten auskristallisiert oder in alten Transsudaten u. dgl. vorkommt, enthält ein Mol. Kristallwasser, schmilzt bei 145° C und stellt ungefärbte, durchsichtige Tafeln dar, deren Ränder und Winkel nicht selten ausgebrochen erscheinen und deren spitze Winkel oft 76° 30′ oder 87° 30′ betragen. In grösserer Menge gesehen, erscheint es als eine weisse, perlmutterglänzende, aus fettig sich anfühlenden Blättchen bestehende Masse. Cholesterinkristalle.

Das Cholesterin ist unlöslich in Wasser, verdünnten Säuren und Alkalien. Von siedender Alkalilauge wird es weder gelöst noch verändert. In siedendem Alkohol löst es sich leicht und kristallisiert beim Erkalten aus. Es löst sich leicht in Äther, Chloroform und Benzol und löst sich ferner auch in flüchtigen und fetten Ölen. Von gallensauren Alkalien wird es auch in geringer Menge gelöst. Die Lösungen (in Äther, Chloroform) sind linksdrehend. Eigenschaften.

Unter den vielen, besonders von OBERMÜLLER studierten Verbindungen des Cholesterins ist vor allem zu nennen der Propionsäureester, $C_2H_5 . CO . O . C_{27}H_{45}$, welcher wegen des Verhaltens der geschmolzenen Verbindung beim Erkalten zur Erkennung des Cholesterins benutzt werden kann. Zur Erkennung des Cholesterinpropionsäureester.

1) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1886, S. 182.

2) WINDAUS, Biochem. Zentralbl. **1**, S. 385; MAUTHNER u. SUIDA, Wien. Sitz.-Ber. Math. Nat. Klasse **112**, Abt. IIb, 1903; DIELS u. ABDERHALDEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **36**.

Cholesterins ist sonst sein Verhalten zu konzentrierter Schwefelsäure von grosser Wichtigkeit, indem dabei farbige Produkte gebildet werden.

Lässt man ein Gemenge von fünf Teilen Schwefelsäure und einem Teil Wasser auf Cholesterinkristalle einwirken, so werden die letzteren von den Rändern aus erst lebhaft karminrot und dann violett gefärbt. Dieses Verhalten eignet sich gut zur mikroskopischen Erkennung des Cholesterins. Ein anderes, ebenfalls sehr gutes Verfahren zum mikroskopischen Nachweis des Cholesterins besteht darin, dass man erst die, wie oben angegeben, verdünnte Schwefelsäure und dann etwas Jodlösung zusetzt. Die Kristalle werden nach und nach violett, blaugrün und schön blau gefärbt.

Mikrochemische Reaktionen.

Salkowskis *Reaktion*[1]). Löst man Cholesterin in Chloroform und setzt dann ein gleiches Volumen konzentrierter Schwefelsäure zu, so wird die Cholesterinlösung erst blutrot und dann allmählich mehr violettrot, während die Schwefelsäure dunkelrot mit grüner Fluorescenz erscheint. Giesst man dieselbe Chloroformlösung in eine Porzellanschale, so wird sie violett, ferner grün und zuletzt gelb.

Reaktion von Salkowski.

Liebermann-Burchards[2]) *Reaktion.* Man löst das Cholesterin in etwa 2 ccm Chloroform und setzt darauf erst 10 Tropfen Essigsäureanhydrid und dann tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure hinzu. Das Gemenge wird erst schön rot, dann blau und zuletzt, wenn man nicht zuviel Cholesterin oder Schwefelsäure zugesetzt hat, dauernd schön grün. Bei Gegenwart von sehr wenig Cholesterin kann die Grünfärbung direkt auftreten.

Liebermann-Burchards Reaktion.

Reines, trockenes Cholesterin in einem trockenen Probierröhrchen mit 2 bis 3 Tropfen Propionsäureanhydrid über kleiner Flamme geschmolzen, liefert eine Masse, die beim Abkühlen zuerst violett, dann blau, grün, orange, karminrot und zuletzt kupferrot erscheint. Am besten ist es, die Masse an einem Glasstab bis zum neuen Schmelzen zu erhitzen und dann den Glasstab während des Abkühlens vor einem dunklen Hintergrunde zu betrachten (Obermüller).

Schiffs *Reaktion.* Bringt man ein wenig Cholesterin mit ein paar Tropfen eines Gemenges von 2 bis 3 Vol. konzentrierter Salzsäure oder Schwefelsäure und einem Volumen mässig verdünnter Eisenchloridlösung in eine Porzellanschale und dampft vorsichtig über einer kleinen Flamme zur Trockne ein, so erhält man einen zuerst rotvioletten und dann blauvioletten Rückstand.

Verdunstet man eine kleine Menge Cholesterin mit einem Tropfen konzentrierter Salpetersäure zur Trockne, so erhält man einen gelben Fleck, welcher von Ammoniak und Natronlauge tief orangerot wird (nicht charakteristische Reaktion).

Koprosterin nennt Bondzynski[3]) ein von ihm aus Menschenfäces isoliertes Cholesterin, welches, wie es scheint, schon früher in unreinem Zustande von Flint als *Sterkorin* dargestellt worden ist. Das Koprosterin löst sich in kaltem, absolutem Alkohol und sehr leicht in Äther, Chloroform und Benzol. Es kristallisiert in feinen Nadeln, schmilzt b[illegible] 96° C und ist rechtsdrehend, $(\alpha) D = + 24^{\circ}$. Es gibt die Farbenreaktionen des Cholesterins, obwohl mit einigen Abweichungen, gibt aber nicht die Reaktion mit Propionsäureanhydrid. Nach Bondzynski und Humnicki ist es ein Dihydocholesterin, von der Formel $C_{27}H_{48}O$, welches im Darme des Menschen durch Reduktion des gewöhnlichen Cholesterins entsteht. In den Fäces vom Pferde fanden Bondzynski und Humnicki ein anderes, noch wasserstoffreicheres Cholesterin, das *Hippokoprosterin* von der Formel $C_{27}H_{54}O$.

Koprosterin und Hippokoprosterin.

---

1) Pflügers Arch. 6.

2) C. Liebermann, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 18, S. 1804; H. Burchard, Beiträge zur Kenntnis der Cholesterine, Rostock 1889.

3) Bondzynski, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 29; B. u. Humnicki, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22; Flint, ebenda 23; P. Müller, ebenda 29.

Isocholesterin hat SCHULZE[1]) ein Cholesterin von der Formel $C_{26}H_{43}OH$ genannt, welches im Wollfett vorkommt und infolgedessen in reichlicher Menge in dem sogenannten Lanolin enthalten ist. Gibt die Reaktion von LIEBERMANN-BURCHARD, nicht aber die von SALKOWSKI. Schmelzpunkt 138—138,5°. Iso-cholesterin.

Zur Darstellung des Cholesterins benützt man am besten die sogenannten Cholesterinsteine. Das erst mit Wasser ausgekochte Pulver wird wiederholt mit Alkohol ausgekocht. Das aus der warm filtrierten Lösung beim Erkalten auskristallisierte Cholesterin kocht man mit einer Lösung von Kalihydrat in Alkohol, um das verunreinigende Fett zu verseifen. Nach dem Verdunsten des Alkohols extrahiert man aus dem Rückstande das Cholesterin mit Äther, wobei die Seifen ungelöst zurückbleiben, filtriert, dunstet den Äther ab und reinigt das Cholesterin durch Umkristallisieren aus Alkohol-Äther. Aus Geweben und Flüssigkeiten extrahiert man das Cholesterin erst mit Äther zusammen mit dem Fette und verfährt dann weiter nach RITTER[2]). Das Wesentlichste seiner Methode besteht darin, dass, nach dem Verseifen des Fettes mit Natriumalkoholat und Verdunsten des Alkohols, mit NaCl nach Wasserzusatz eingetrocknet und die getrocknete pulverisierte Masse mit Äther erschöpft wird. Nach Verdunsten des Äthers löst man den Rückstand in möglichst wenig Alkohol und scheidet das Cholesterin durch Wasserzusatz aus. In Transsudaten und pathologischen Gebilden erkennt man es gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Darstellung des Cholesterins.

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **6**; Journ. f. prakt. Chem. N. F. **25** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, S. 522. Vergl. auch SCHULZE u. J. BARBIERI, Journ. f. prakt. Chem. N. F. **25**, S. 159. Über die Formel des Isocholesterins vergl. man DARMSTÄDTER u. LIFSCHÜTZ, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **31** und E. SCHULZE, ebenda S. 1200.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

Neuntes Kapitel.

Die Verdauung.

Die Verdauung hat zur Aufgabe, die zur Ernährung des Körpers brauchbaren Bestandteile der Nahrung von den unbrauchbaren zu trennen und jene in eine Form überzuführen, welche die Aufnahme derselben aus dem Darmkanale ins Blut und ihre Verwendung für die verschiedenen Zwecke des Organismus ermöglicht. Hierzu ist nicht nur eine mechanische, sondern auch eine chemische Arbeit erforderlich. Jene Art von Arbeit, welche wesentlich durch die physikalischen Eigenschaften der Nahrung bedingt ist, besteht in einem Zerreissen, Zerschneiden, Zerquetschen oder Zermalmen der Nahrung, während diese dagegen hauptsächlich das Überführen der Nahrungsstoffe in eine lösliche, resorbierbare Form oder die Spaltung derselben in für die tierische Synthese brauchbare, einfachere Verbindungen zur Aufgabe hat. Die Auflösung der Nährstoffe kann in einigen Fällen mit Hilfe von Wasser allein geschehen; in den meisten Fällen dagegen ist eine chemische, durch die sauren oder alkalischen, von den Drüsen abgesonderten Säfte vermittelte Umsetzung und Spaltung hierzu erforderlich. Eine Besprechung der Verdauungsvorgänge vom chemischen Gesichtspunkte aus muss deshalb auch vor allem die Verdauungssäfte, ihre qualitative und quantitative Zusammensetzung wie auch ihre Wirkung auf die Nahrungs- und Genussmittel gelten.

Aufgabe der Verdauung.

Die Speicheldrüsen und der Speichel.

Die **Speicheldrüsen** sind teils *Eiweissdrüsen* (Parotis bei Menschen und Säugetieren, Submaxillaris beim Kaninchen), teils *Schleimdrüsen* (ein Teil der kleinen Drüsen in der Mundhöhle, die Glandula sublingualis und submaxillaris bei vielen Tieren) und teils *gemischte Drüsen* (Glandula submaxillaris beim Menschen). Die Alveolen der Albumindrüsen enthalten Zellen, welche reich an Eiweiss sind, aber kein Mucin enthalten. Die Alveolen der Mucindrüsen enthalten mucinreiche, eiweissarme Zellen; daneben kommen aber in der Sub-

Albumin- und Mucindrüsen

maxillaris und Sublingualis auch eiweissreiche in verschiedener Weise angeordnete Zellen vor. Nach den Analysen von OIDTMANN[1]) enthalten die Speicheldrüsen beim Hunde rund 790 p. m. Wasser, 200 p. m. organische und 10 p. m. anorganische Substanzen. Unter den festen Stoffen hat man *Mucin* und *Eiweiss*, *Nukleoproteide*, *Nuklein*, *Enzyme* und *Zymogene* derselben, *Extraktivstoffe*, *Leucin*, *Xanthinkörper* und *Mineralstoffe* gefunden.

Das Vorkommen eines Mucinogens ist nicht bewiesen. Nach vollständigem Entfernen von allem Mucin fand E. HOLMGREN[2]) in den Submaxillarisdrüsen vom Rinde kein Mucinogen aber ein mucinähnliches Glykonukleoproteid. Mucinogen-ähnliche Substanz.

Der **Speichel** ist ein Gemenge von den Sekreten der obengenannten Drüsengruppen, und es dürfte deshalb auch passend sein, erst ein jedes der verschiedenen Sekrete für sich und dann den gemischten Speichel zu besprechen.

Der **Submaxillarisspeichel** kann beim Menschen leicht durch Einführung einer Kanüle durch die Papillaröffnung in den WHARTONschen Ausführungsgang aufgefangen werden.

Der Submaxillarisspeichel hat nicht immer dieselbe Zusammensetzung oder Beschaffenheit, was, wie Versuche an Tieren gezeigt haben, wesentlich von den Verhältnissen, unter welchen die Sekretion stattfindet, abhängig ist. Die Absonderung ist nämlich teils — durch in der Chorda tympani verlaufende Facialisfasern — von dem cerebralen, teils — durch in die Drüse mit den Gefässen hineintretende Fasern — von dem sympathischen Nervensysteme abhängig. In Übereinstimmung hiermit unterscheidet man auch zwei verschiedene Arten von Submaxillarissekret, nämlich *Chorda-* und *Sympathicusspeichel*. Hierzu kommt noch eine dritte Art von Speichel, der sogen. *paralytische Speichel*, welcher nach Vergiftung mit Curare oder nach Durchschneidung der Drüsennerven abgesondert wird. Verschiedene Arten von Submaxillarisspeichel.

Der Unterschied zwischen Chorda- und Sympathicusspeichel (beim Hunde) bezieht sich hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung und er besteht darin, dass der weniger reichlich abgesonderte Sympathicusspeichel mehr dickflüssig, zähe und reich an festen Stoffen, besonders Mucin, als der reichlich abgesonderte Chordaspeichel ist. Nach ECKHARD[3]) hat der Chordaspeichel des Hundes ein spez. Gewicht von 1,0039—1,0056 und einen Gehalt von 12 bis 14 p. m. festen Stoffen. Der Sympathicusspeichel dagegen hat ein spez. Gewicht von 1,0075—1,018 mit 16—28 p. m. festen Stoffen. Der Gefrierpunkt des durch elektrische Reizung erhaltenen Chordaspeichels beim Hunde wechselt nach NOLF[4]) bei einem Gehalte von 3,3—6,5 p. m. Salze und 4,1—11,5 p. m. organische Stoffe zwischen $\Delta = -0{,}193^0$ und $-0{,}396^0$, und der osmotische Unterschiede zwischen Chorda und Sympathicusspeichel.

1) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 732. Die da angeführten Zahlen: bezw. 790,30, 204,56 und 15,14 geben zusammen nicht 1000, sondern 1010 Teile.

2) Upsala Läkaref. Förh. (N. F.) **2**, auch MALYs Jahresber. **27**.

3) Zit. nach KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 7.

4) Vergl. MALYs Jahresber. **31**, S. 494.

Druck ist durchschnittlich ein wenig höher als die Hälfte des osmotischen Druckes des Blutserums. Der spontan abgesonderte Submaxillarisspeichel ist gewöhnlich etwas verdünnter. Die Gase des Chordaspeichels sind von PFLÜGER[1]) untersucht worden. Er fand 0,5—0,8 p. c. Sauerstoff, 0,9—1,0 p. c. Stickstoff und 64,73—85,13 p. c. Kohlensäure bei 0° und 760 m. m. Die Hauptmasse der Kohlensäure ist fest chemisch gebunden.

Beim Menschen hat man bisher die zwei obengenannten Arten des Submaxillarissekretes nicht gesondert studieren können. Die Absonderung wird bei ihm durch psychische Vorstellungen, durch Kaubewegungen und durch Reizung der Mundschleimhaut, besonders mit sauer schmeckenden Stoffen, hervorgerufen.

Submaxillarisspeichel des Menschen.

Der Submaxillarisspeichel des Menschen ist gewöhnlich klar, ziemlich dünnflüssig, ein wenig fadenziehend und leicht schäumend. Die Reaktion ist gegen Lackmus alkalisch. Das spez. Gewicht 1,002—1,003 und der Gehalt an festen Stoffen 3,6—4,5 p. m.[2]). Als organische Bestandteile hat man Mucin, Spuren von Eiweiss und diastatischem Enzym, welch' letzteres bei mehreren Tieren fehlt, gefunden. Die anorganischen Stoffe sind Alkalichloride, Natrium- und Magnesiumphosphat nebst Bikarbonaten von Alkalien und Calcium. Auch Rhodankalium kommt in diesem Speichel vor.

Der Sublingualisspeichel. Die Absonderung dieses Speichels steht ebenfalls unter dem Einflusse des cerebralen und des sympathischen Nervensystemes. Der nur in spärlicher Menge abgesonderte Chordaspeichel enthält zahlreiche

Sublingualisspeichel.

Speichelkörperchen, ist aber sonst durchsichtig und sehr zähe. Er reagiert alkalisch und hat nach HEIDENHAIN[3]) 27,5 p. m. feste Bestandteile (beim Hunde).

Die Menge und Zusammensetzung des Speichels sowohl von den Mucin- wie den Eiweissdrüsen ist, wie die PAWLOWsche Schule gezeigt hat, in hohem Grade abhängig von der psychischen Erregung, aber auch von der Art der in die Mund-

Absonderung.

höhle eingeführten Stoffe. So ergaben die Versuche von WULFSON[4]) an Hunden, dass die Mucindrüsen bei Nahrungsaufnahme einen zähen, mucinreichen, bei Reizung der Mundschleimhaut mit schädlichen oder ekelerregenden Substanzen dagegen einen dünnflüssigen, mucinarmen Speichel liefern.

Das Sublingualissekret des Menschen ist klar, schleimähnlich, stärker alkalisch als der Submaxillarisspeichel. Es enthält Mucin, diastatisches Enzym und Rhodanalkali.

Der Mundschleim kann nur von Tieren nach dem von BIDDER und SCHMIDT angewendeten Verfahren (Unterbindung der Ausführungsgänge sämtlicher grossen Speicheldrüsen und Absperrung ihres Sekretes von der Mundhöhle) rein gewonnen werden. Die Menge der unter diesen Verhältnissen ab-

Mundschleim.

gesonderten Flüssigkeit ist (beim Hunde) so äusserst gering, dass die genannten

1) PFLÜGERS Arch. 1.

2) Vergl. MALY, Chemie der Verdauungssäfte und der Verdauung in HERMANNS Handbuch 5, T. 2, S. 18. In diesem Artikel findet man auch die einschlägige Literatur.

3) Studien d. physiol. Instituts zu Breslau, Heft 4.

4) Vergl. MALYS Jahresber. 29, S. 361.

Forscher im Laufe von einer Stunde nicht mehr als etwa 2 g Mundschleim erhalten konnten. Der Mundschleim ist eine dicke, fadenziehende, sehr zähe, mucinhaltige Flüssigkeit, welche reich an Formelementen, vor allem Plattenepithelzellen, Schleimzellen und Speichelkörperchen ist. Die Menge der festen Stoffe in dem Mundschleime des Hundes beträgt nach BIDDER und SCHMIDT[1]) 9,98 p. m.

Der Parotisspeichel. Auch die Absonderung dieses Sekrets wird teils von dem cerebralen Nervensysteme (N. glossopharyngeus) und teils von dem sympathischen vermittelt. Die Absonderung kann durch psychische Einflüsse und durch Reizung der Drüsennerven, sei es direkt (bei Tieren) oder reflektorisch durch chemische oder mechanische Reizung der Mundschleimhaut, hervorgerufen werden. Unter den chemischen Reizmitteln nehmen die Säuren den ersten Rang ein, und der hierbei abgesonderte Speichel soll nach den Beobachtungen von WULFSON (an Hunden) beinahe doppelt so viel organische Substanz als der nach Nahrungsaufnahme sezernierte Speichel enthalten. Das Kauen übt einen starken Einfluss auf die Absonderung des Parotissekretes aus, was besonders deutlich bei einigen Pflanzenfressern zu sehen ist.

Parotisspeichel.

Parotisspeichel vom Menschen kann durch Einführen einer Kanüle in den Ductus Stenonianus leicht aufgesammelt werden. Dieser Speichel ist dünnflüssig, schwächer alkalisch als der Submaxillarisspeichel (die ersten Tropfen sind bisweilen neutral oder sauer), ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er enthält ein wenig Eiweiss, aber — was aus dem Baue der Drüse zu erwarten ist — kein Mucin. Er enthält auch ein diastatisches Enzym, welches dagegen bei mehreren Tieren fehlt. Der Gehalt an festen Stoffen schwankt zwischen 5 und 16 p. m. Das spez. Gewicht ist 1,003—1,012. Rhodanalkali scheint, wenn auch nicht konstant, vorzukommen. In menschlichem Parotisspeichel fand KÜLZ[2]) in Maximo 1,46 p. c. Sauerstoff, 3,8 p. c. Stickstoff und im ganzen 66,7 p. c. Kohlensäure. Die Menge der fest gebundenen Kohlensäure war 62 p. c.

Parotisspeichel des Menschen.

Der gemischte Mundspeichel ist beim Menschen eine farblose, schwach opalisierende, ein wenig fadenziehende, leicht schäumende Flüssigkeit ohne besonderen Geruch oder Geschmack. Er ist von Epithelzellen, Schleim- und Speichelkörperchen, oft auch von Residuen der Nahrung getrübt. Wie der Submaxillaris- und der Parotisspeichel überzieht er sich an der Luft mit einer, aus Calciumkarbonat mit ein wenig organischer Substanz bestehenden Haut oder wird allmählich etwas trübe. Die Reaktion ist regelmässig alkalisch auf Lackmus. Die Stärke der Alkalescenz schwankt indessen so bedeutend, nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuen zu verschiedenen Tageszeiten, dass die Angaben über die mittlere Alkalescenz wenig belehrend sind. Nach CHITTENDEN und ELY entspricht sie einer Lösung von 0,8 p. m. Na_2CO_3, nach COHN einer von 0,2 p. m. Die Reaktion kann auch

Gemischter Mundspeichel.

1) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig 1852, S. 5.
2) Zeitschr. f. Biologie 23.

sauer sein, was nach STICKER einige Zeit nach den Mahlzeiten der Fall sein soll, eine Angabe, die jedoch wenigstens nicht für alle Individuen zutrifft. Das spez. Gewicht schwankt zwischen 1,002 und 1,008 und die Menge der festen Stoffe zwischen 5—10 p. m. Nach COHN[1]) ist Δ als Mittel = —0,20° und der Gehalt an NaCl als Mittel 1,6 p. m. Die festen Stoffe bestehen, abgesehen von den schon genannten Formbestandteilen, aus *Eiweiss*, *Mucin*, zwei Enzymen, *Ptyalin*, und *Glukase*, und Mineralstoffen. Auch *Harnstoff* soll ein normaler Bestandteil des Speichels sein. Die Mineralstoffe sind Chloralkalien, Bikarbonate von Alkalien und Calcium, Phosphate, Spuren von Sulfaten, Nitriten, Ammoniak und Rhodanalkali, dessen Menge nach MUNK und anderen rund etwa 0,1 p. m. beträgt. Bei Nichtrauchern hat man kleinere Mengen 0,03—0,04 p. m. gefunden (SCHNEIDER, KRÜGER[2]).

Gemischter Speichel.

Der Nachweis des Rhodanalkalis, welches, wenn auch nicht ganz konstant, in dem Speichel des Menschen und einiger Tiere vorkommt, kann leicht in der Weise geführt werden, dass der Speichel mit Salzsäure angesäuert und dann mit einer sehr verdünnten Lösung von Eisenchlorid versetzt wird. Der Kontrolle halber muss dabei jedoch, bei Gegenwart von sehr kleinen Mengen, eine andere Probe mit derselben Menge angesäuerten Wassers und Eisenchlorid damit verglichen werden. Andere Methoden sind von GSCHEIDLEN und SOLERA angegeben worden. Die quantitative Bestimmung kann man nach der Methode von J. MUNK[3]) ausführen.

Nachweis des Rhodanalkalis.

Ptyalin oder Speicheldiastase nennt man das amylolytische Enzym des Speichels. Dieses Enzym findet sich in dem Speichel des Menschen[4]), aber nicht in dem aller Tiere, insbesondere nicht bei den typischen Carnivoren. Es kommt nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei neugeborenen Kindern vor. Den Angaben von ZWEIFEL entgegen soll dies nach BERGER[5]) nicht nur für die Parotisdrüse sondern auch für die Mucindrüsen Geltung haben.

Ptyalin.

Beim Pferde enthält der Speichel (Parotisspeichel), wie H. GOLDSCHMIDT[6]) gezeigt hat, nicht fertiges Ptyalin, sondern das Zymogen desselben, während bei anderen Tieren und beim Menschen das Ptyalin bei der Sekretion aus dem Zymogen entsteht. Beim Pferde wird das Zymogen beim Kauen der Speisen in Ptyalin übergeführt, und der Anstoss hierzu scheint von Bakterien auszugehen. Durch Ausfällung mit Alkohol geht das Zymogen ebenfalls in Ptyalin über.

Das Ptyalin ist bisher nicht in reinem Zustande isoliert worden. Am reinsten erhält man es nach der Methode von COHNHEIM[7]), welche darin be-

1) CHITTENDEN u. ELY, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **16**, Ref. S. 974; CHITTENDEN u. RICHARDS, Americ. Journ. of Physiol. 1898; STICKER, Zit. nach Zentralbl. f. Physiol. **3**, S. 237; COHN, Deutsch. Med. Wochenschr. 1900.

2) MUNK, VIRCHOWS Arch. **69**; SCHNEIDER, Amer. Journ. of Physiol. **5**; KRÜGER, Zeitschr. f. Biologie **37**.

3) GSCHEIDLEN, MALYS Jahresber. **4**; SOLERA vergl. ebenda **7** u. **8**; MUNK l. c.

4) Über Schwankungen in dem Ptyalingehalte des menschlichen Speichels vergl. man HOFBAUER, Zentralbl. f. Physiol. **10** und CHITTENDEN u. RICHARDS l. c.; SCHÜLE, MALYS Jahresber. **29**.

5) ZWEIFEL, Untersuch. über den Verdauungsapparat der Neugeborenen, Berlin 1874; BERGER, vergl. MALYS Jahresber. **30**, S. 399.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

7) VIRCHOWS Arch. **28**.

steht, dass man es erst mit Calciumtriphosphat mechanisch niederreisst, dann den Niederschlag mit Wasser auswäscht, wobei das Ptyalin vom Wasser gelöst wird, und endlich mit Alkohol fällt. Zum Studium oder zur Demonstration der Wirkungen desselben kann man einen Wasser- oder Glyzerinauszug der Speicheldrüsen oder einfacher den Speichel selbst benutzen.

Reindarstellung des Ptyalins.

Das Ptyalin ist wie andere Enzyme durch seine Wirkung charakterisiert. Diese besteht darin, dass es Stärke in Dextrine und Zucker überführt. Den hierbei stattfindenden Vorgang stellt man sich oft in folgender Weise vor. In dem ersten Stadium tritt lösliche Stärke, Amidulin, auf. Aus dem Amidulin entsteht durch hydrolytische Spaltung Erythrodextrin und Zucker. Das Erythrodextrin spaltet sich dann in ein Achroodextrin α und Zucker. Aus diesem Achroodextrin entsteht durch Spaltung das Achroodextrin β und Zucker, und endlich spaltet sich das letztgenannte Achroodextrin in Zucker und Achroodextrin γ. Andere Forscher erklären aber den Vorgang anders (vergl. Kap. 3) und man ist hierüber noch nicht im Klaren. Über den hierbei entstehenden Zucker ist man dagegen zu grösserer Klarheit gelangt. Während man längere Zeit den aus Stärke und Glykogen entstehenden Zucker als Traubenzucker bezeichnete, zeigten nämlich erst SEEGEN und O. NASSE, dass diese Annahme nicht richtig war. MUSCULUS und v. MERING zeigten darauf, dass der bei der Einwirkung von Speichel, Pankreasferment und Diastase auf Stärke und Glykogen gebildete Zucker zum allergrössten Teil aus Maltose besteht, was später von BROWN und HERON bestätigt wurde. Endlich haben auch E. KÜLZ und J. VOGEL[1]) den Beweis geliefert, dass bei der Saccharifikation der Stärke und des Glykogens Isomaltose, Maltose und etwas Dextrose in je nach der Fermentmenge und der Versuchdauer etwas wechselnden Mengen entstehen. Die Glukosebildung scheint indessen nur das Produkt einer Invertierung der Maltose durch die Glukase zu sein (TEBB, RÖHMANN und HAMBURGER[2]).

Wirkung des Ptyalins auf Stärke.

Über die Wirkung des Ptyalins bei verschiedener *Reaktion* liegen zahlreiche Untersuchungen vor[3]). Natürlicher, alkalisch reagierender Speichel wirkt kräftig, aber nicht so kräftig wie neutralisierter. Noch kräftiger kann der Speichel unter Umständen bei äusserst schwach saurer Reaktion wirken, und nach CHITTENDEN und SMITH wirkt er besser, wenn man soviel Salzsäure zusetzt, dass das vorhandene Eiweiss damit gesättigt wird, als wenn man einfach neutralisiert. Wenn aber das so gebildete Säureeiweiss einen gewissen Gehalt

Ptyalinwirkung.

1) SEEGEN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1876 und PFLÜGERS Arch. **19**; NASSE, ebenda **14**; MUSCULUS u. v. MERING, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; BROWN u. HERON, LIEBIGS Annal. **199** u. **204**; KÜLZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie **31**.

2) TEBB, Journ of Physiol. **15**; RÖHMANN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27**; HAMBURGER, PFLÜGERS Arch. **60**.

3) Vergl. HAMMARSTEN, MALYS Jahresber. **1**; CHITTENDEN u. GRISWOLD, ebenda **11**; LANGLEY, Journ. of Physiol. **3**; NYLÉN, MALYS Jahresber. **12**; CHITTENDEN u. ELY, ebenda; LANGLEY u. EVES, Journ. of Physiol. **4**; CHITTENDEN u. H. SMITH, Yale College. Studies. **1**, New Haven 1885; SCHLESINGER, VIRCHOWS Arch. **125**; SCHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. **3**; EBSTEIN u. C. SCHULZE, VIRCHOWS Arch. **134**; KÜBEL, PFLÜGERS Arch. **76**.

übersteigt, so wird die diastatische Wirkung abgeschwächt. Zusatz von Alkali zu dem Speichel setzt die diastatische Wirkung herab, durch Neutralisation mit einer Säure, auch Kohlensäure, wird aber die verzögernde oder hemmende Wirkung des Alkalis aufgehoben. Nach SCHIERBECK wirkt die Kohlensäure auch in neutralen Flüssigkeiten befördernd, nach EBSTEIN dagegen in der Regel hemmend ein. Sowohl organische wie anorganische Säuren können, in genügender Menge zugesetzt, die Wirkung des diastatischen Enzymes vollständig hemmen.

Einfluss der Reaktion auf die Wirkung des Ptyalins

Derjenige Säuregrad, bei welchem diese Wirkung eintritt, ist nicht für eine bestimmte Säure stets derselbe, sondern er hängt von dem Fermentgehalte ab, und zwar so, dass derselbe Säuregrad bei höherem Fermentgehalte ceteris paribus schwächer hemmend als bei einem niedrigeren Fermentgehalte wirkt. Von besonderer physiologischer Bedeutung ist in dieser Hinsicht die Salzsäure, welche schon in sehr geringer Menge, 0,03 p. m., die Zuckerbildung verhindern kann. Die Salzsäure hat übrigens nicht nur die Fähigkeit, die Zuckerbildung zu verhindern, sondern sie zerstört auch, wie LANGLEY, NYLÉN u. a. gezeigt haben, das Enzym gänzlich, was mit Rücksicht auf die physiologische Bedeutung des Speichels von Wichtigkeit ist. Von Interesse ist ferner, dass die gekochte Stärke (der Kleister) rasch, die ungekochte dagegen nur langsam verzuckert wird. Verschiedene Arten von ungekochter Stärke werden übrigens ungleich rasch umgesetzt.

Über die *Geschwindigkeit*, mit welcher das Ptyalin wirkt, liegen mehrere Reihen von Untersuchungen vor, wobei man, wie bei Prüfung der Enzymwirkungen im allgemeinen, bisher meistens als Mass der Geschwindigkeit nicht die verschiedenen Zeiten gleicher chemischer Wirkung, sondern die in gleichen Zeiten umgesetzten Substanzmengen gewählt hat. Wenn auch die Resultate bisweilen etwas divergieren, hat man jedoch hierbei als hauptsächlichste Resultate folgendes gefunden. Die Geschwindigkeit wächst, wenigstens unter sonst günstigen Verhältnissen, mit der *Enzymmenge* und, bis etwas über + 40° C, mit steigender *Temperatur*. *Fremde Zusätze*, wie *Metallsalze*[1]), üben eine verschiedene Wirkung aus. Einige Salze wirken ausschliesslich und schon in kleinen Mengen

Einfluss verschiedener Umstände auf die Ptyalinwirkung.

($HgCl_2$ z. B. schon bei Gegenwart von nur 0,05 p. m. vollständig) hemmend. Andere, wie das Magnesiumsulfat, zeigen in kleinen Mengen (0,25 p. m.) eine fördernde, in grösseren Mengen (5 p. m.) eine hemmende Wirkung. Gegenwart von *Pepton* kann nach CHITTENDEN und SMITH u. a. günstig auf die Zuckerbildung einwirken. Die *Anhäufung* der amylolytischen *Zersetzungsprodukte* wirkt dagegen hemmend auf die Wirkung des Speichels ein. Dies hat vor allem SH. LEA[2]) durch besondere Versuche bewiesen. Er hat nämlich Parallelversuche mit Verdauung im Reagensglase und im Dialysator angestellt und dabei gefunden, dass bei Entfernung der amylolytischen Zersetzungsprodukte durch Dialyse

1) Vergl. hierüber besonders O. NASSE in PFLÜGERS Arch. **11** und CHITTENDEN und PAINTER, Yale College. Studies. **1**, New Haven 1885; KÜBEL, PFLÜGERS Arch. **76**.

2) Journ. of Physiol. **11**.

nicht nur die Zuckerbildung rascher von statten ging, sondern auch bedeutend mehr Maltose und weniger Dextrin gebildet wurden.

Um die Wirkung des Speichels oder des Ptyalins auf Stärke zu zeigen, kann man die drei gewöhnlichen Zuckerproben, die MOOREsche oder die TROMMERsche Probe oder die Wismutprobe benutzen (vergl. Kap. 15 über den Harn). Dabei ist es jedoch der Kontrolle halber notwendig, den Kleister und den Speichel zuerst auf die Abwesenheit von Zucker zu prüfen. Man kann auch durch Prüfung mit Jod die stufenweise Umwandlung der Stärke in Amidulin, Erythrodextrin und Achroodextrin verfolgen.

Nachweis der Ptyalinwirkung.

Die *Glukase* kommt in dem Speichel in nur geringer Menge vor. Sie führt die Maltose in Glukose über. Nach STICKER[1]) hat der Speichel auch die Fähigkeit, aus dem schwefelhaltigen Öle von Rettich, Radischen, Zwiebel und einigen anderen Küchengewächsen Schwefelwasserstoff abzuspalten.

Die *quantitative Zusammensetzung* des gemischten Speichels muss natürlich aus mehreren Gründen, nicht nur infolge individueller Verschiedenheiten, sondern auch infolge einer bei verschiedenen Gelegenheiten ungleichen Beteiligung der verschiedenen Drüsen an der Sekretion nicht unbedeutend wechseln können. Als Beispiele von der Zusammensetzung des menschlichen Speichels werden hier einige Analysen angeführt. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile.

Zusammensetzung des Speichels.

	BERZELIUS	JACUBOWITSCH	FRERICHS	TIEDEMANN und GMELIN	HERTER	LEHMANN	HAMMERBACHER[2])
Wasser	992,9	995,16	994,1	988,3	994,7		994,2
Feste Stoffe	7,1	4,84	5,9	11,7	5,3	3,5—8,4 in filtriertem Speichel	5,8
Schleim und Epithel	1,4	1,62	2,13				2,2
Lösliche organ. Substanz (Ptyalin älterer Forscher)	3,8	1,34	1,42		3,27		1,4
Rhodanalkali		0,06	0,10			0,064—0,09	0,04
Salze	1,9	1,82	2,19		1,30		2,2

1000 Teile Asche von menschlichem Speichel enthielten in den Analysen von HAMMERBACHER 457,2 Kali, 95,9 Natron, 50,11 Eisenoxyd, 1,55 Magnesiumoxyd, 63,8 Schwefelsäure (SO_3), 188,48 Phosphorsäure (P_2O_5) und 183,52 Chlor.

Die Menge des während 24 Stunden vom Menschen abgesonderten Speichels lässt sich nicht genau bestimmen, ist aber von BIDDER und SCHMIDT zu 1400 bis 1500 g berechnet worden. Am lebhaftesten ist die Absonderung während der Mahlzeit. Nach den Berechnungen und Bestimmungen von TUCZEK[3]) soll beim Menschen 1 g Drüse während des Kauens etwa 13 g Sekret im Laufe

1) Münch. med. Wochenschr. **43**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**. Die übrigen Analysen sind zitiert nach MALY, Chem. der Verdauungssäfte in HERMANNs Handbuch d. Physiol. **5**, T. 2, S. 14.

3) BIDDER u. SCHMIDT l. c., S. 13; TUCZEK, Zeitschr. f. Biologie **12**.

von einer Stunde liefern können. Diese Zahl stimmt mit den bei Tieren pro 1 g Drüse gefundenen Mittelzahlen, 14,2 g beim Pferde und 8 g bei Rindern, ziemlich genau überein. Die Menge des Sekretes pro eine Stunde kann also 8—14 mal grösser als die ganze Drüsenmasse sein, und es gibt wohl auch, soweit bisher bekannt, im ganzen Körper keine Drüse — die Nieren nicht ausgenommen — deren absondernde Fähigkeit unter physiologischen Verhältnissen derjenigen der Speicheldrüsen gleichkommt. Eine ausserordentlich reichliche Speichelabsonderung ruft das Pilokarpin hervor, während das Atropin dagegen die Absonderung aufhebt.

Menge des abgesonderten Speichels.

Dass die Speichelabsonderung, selbst wenn man von solchen Stoffen wie Ptyalin, Mucin u. dergl. absieht, kein Filtrationsprozess ist, geht aus vielen Verhältnissen, unter denen die folgenden als Beispiele zu nennen sind, hervor. Die Speicheldrüsen haben eine spezifische Fähigkeit, gewisse Substanzen, wie z. B. Kaliumsalze (SALKOWSKI)[1], Jod- und Bromverbindungen, dagegen nicht andere, wie z. B. Eisenverbindungen und Glukose, zu eliminieren. Der Speichel wird ferner, wenn die Absonderung durch allmählich gesteigerte Reizung rascher und in grösserer Menge geschieht, reicher an festen Stoffen als bei mehr langsamer und weniger ausgiebiger Sekretion (HEIDENHAIN), und endlich steigt auch mit wachsender Absonderungsgeschwindigkeit der Salzgehalt bis zu einem gewissen Grade an (HEIDENHAIN, WERTHER, LANGLEY und FLETCHER, NOVI)[2].

Speichelabsonderung.

Wie die Absonderungsvorgänge im allgemeinen, so ist also auch die Absonderung des Speichels an besondere, in den Zellen verlaufende Prozesse gebunden. Die Art dieser in den Zellen bei der Absonderung verlaufenden chemischen Vorgänge ist noch unbekannt.

Die *physiologische Bedeutung des Speichels*. Durch seinen Reichtum an Wasser ermöglicht der Speichel nicht nur die Einwirkung gewisser Stoffe auf die Geschmacksorgane, sondern er wird auch ein wahres Lösungsmittel für einen Teil der Nahrungsstoffe. Die Bedeutung des Speichels für das Kauen ist besonders bei Pflanzenfressern auffallend, und ebenso unzweifelhaft steht es fest, dass der Speichel das Schlucken wesentlich erleichtert. In dieser Hinsicht ist namentlich der mucinhaltige Speichel von Bedeutung, und die PAWLOWsche Schule hat gezeigt, dass auch in dieser Hinsicht die Sekretion dem Bedürfnisse sich anpasst. Beim Hunde erzeugt also das trockene Brot eine sehr reichliche Sekretion von schleimhaltigem Speichel, während das den Appetit stark erregende, aber wasserreiche, frische Fleisch nur eine verhältnismässig geringe Absonderung bewirkt. Die Fähigkeit, Stärke in Zucker umzuwandeln, kommt nicht dem Speichel aller Tiere zu und sie hat bei verschiedenen Tieren eine ungleiche Intensität. Beim Menschen, dessen Speichel kräftig verzuckernd wirkt, kann eine Zuckerbildung aus (gekochter) Stärke unzweifelhaft schon in der Mundhöhle

Physiologische Bedeutung des Speichels.

1) VIRCHOWS Arch. **53**.

2) HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. **17**; WERTHER, ebenda **38**; LANGLEY u. FLETCHER, Proc. roy. Soc. **45**, und besonders Philos. trans. roy. Soc. London **180**; NOVI, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1888.

stattfinden. Inwieweit aber diese Wirkung, wenn der Bissen in den Magen gelangt ist, fortwährend zur Geltung kommen kann, hängt von der Geschwindigkeit, mit welcher der saure Magensaft in den verschluckten Speisen hineindringt und mit denselben sich vermischt, wie auch von dem Mengenverhältnisse des Magensaftes und der Speisen in dem Magen ab. Die reichlichen Mengen Wasser, die man mit dem Speichel verschluckt, müssen wieder resorbiert werden und in das Blut übergehen und sie müssen also in dem Körper einen intermediären Kreislauf durchmachen. In dem Speichel besitzt also der tierische Organismus ein kräftiges Mittel, während der Verdauung einen vom Darmkanal zum Blute gehenden, die gelösten oder fein verteilten Stoffe mitführenden Flüssigkeitsstrom zu unterhalten. **Bedeutung des Speichels.**

Speichelkonkremente. Der sog. Zahnstein ist gelb, grau, gelbgrau, braun oder schwarz und hat eine geschichtete Struktur. Er kann mehr als 200 p. m. organische Substanz, darunter Mucin, Epithel und Leptothrixketten enthalten. Die Hauptmasse der anorganischen Bestandteile besteht aus Calciumkarbonat oder Phosphat. Die Speichelsteine, deren Grösse sehr, von der Grösse kleiner Körnchen bis zu derjenigen einer Erbse oder noch mehr (man hat einen Speichelstein von 18,6 g Gewicht gefunden) wechseln kann, enthalten ebenfalls eine wechselnde Menge, 50—380 p. m., organische Substanz, welche bei der Extraktion der Steine mit Salzsäure zurückbleibt. Der Hauptbestandteil der anorganischen Substanz ist Calciumkarbonat. **Speichelkonkremente.**

II. Die Drüsen der Magenschleimhaut und der Magensaft.

Seit Alters her unterscheidet man zwei verschiedene Arten von Drüsen in der Magenschleimhaut. Die einen, welche in grösster Verbreitung vorkommen und besonders im Fundus die bedeutendste Grösse haben, nennt man *Fundusdrüsen*, auch Labdrüsen oder Pepsindrüsen. Die anderen, welche nur in der Umgebung des Pylorus vorkommen, werden *Pylorusdrüsen*, bisweilen auch, obzwar unrichtig, Schleimdrüsen genannt. Die Magenschleimhaut ist sonst in ihrer ganzen Ausdehnung mit einem einschichtigen Zylinderepithel bekleidet, welches durchgehends als aus Schleimbechern bestehend betrachtet wird und durch eine schleimige Metamorphose des Protoplasmas Schleim produzieren soll. **Drüsen der Magenschleimhaut**

Die **Fundusdrüsen** enthalten zwei Arten von Zellen: adelomorphe oder Hauptzellen und delomorphe oder Belegzellen, die letzteren früher allgemein auch Labzellen, Pepsinzellen, genannt. Diese zwei Arten von Zellen bestehen aus einem eiweissreichen Protoplasma; ihr Verhalten zu Farbstoffen scheint aber darauf hinzudeuten, dass die Eiweissstoffe beider nicht identisch sind. Die Kerne dürfen wohl hauptsächlich aus Nuklein bestehen. Neben den nun genannten Bestandteilen enthalten die Fundusdrüsen, ausser ein wenig Fett und Cholesterin, als mehr spezifische Bestandteile mehrere Enzyme oder deren Zymogene. **Fundusdrüsen.**

Die **Pylorusdrüsen** enthalten Zellen, welche im allgemeinen als den oben genannten Hauptzellen der Fundusdrüsen nahe verwandt betrachtet werden. Früher glaubte man in diesen Drüsen einen grösseren Gehalt an Mucin annehmen zu können, aus welchem Grunde sie auch Schleimdrüsen genannt

Pylorusdrüsen.

wurden. Nach HEIDENHAIN beteiligen sie sich jedoch, abgesehen von dem Zylinderepithel der Ausführungsgänge, in keinem nennenswerten Grade an der Schleimbildung, welche, seiner Ansicht gemäss, von dem die Schleimhaut auskleidenden Epithel vermittelt werden soll. Die Pylorusdrüsen sind ebenfalls zymogenführende Drüsen. Von Mineralstoffen sind in der Magenschleimhaut Alkalichloride, Alkaliphosphat und Calciumphosphat gefunden worden.

Bei der Verdauung der Magenschleimhaut mit Pepsinchlorwasserstoffsäure hat LIEBERMANN [1]) einen sauer reagierenden Rückstand erhalten, der auffallenderweise kein Nuklein enthalten, sondern nur aus lecithinhaltigem Eiweiss, Lecithalbumin, bestehen soll. Diesem Lecithalbumin schreibt er eine grosse Bedeutung bei der Absonderung der Salzsäure zu.

Magensaft.

Der **Magensaft.** Durch die Beobachtungen von HELM und BEAUMONT an Menschen mit Magenfisteln wurde der Anstoss zum Anlegen von Magenfisteln an Tieren gegeben und diese Operation wurde auch zum ersten Male 1842 von BASSOW [2]) an einem Hunde ausgeführt. An einem Menschen führte VERNEUIL im Jahre 1876 diese Operation mit glücklichem Erfolge aus. In der letzten Zeit hat namentlich PAWLOW [3]) um die Vervollkommnung der Magenfisteloperation an Tieren und das Studium der Magensaftabsonderung sich sehr verdient gemacht.

Absonderung des Magensaftes.

Die Absonderung des Magensaftes ist, wenigstens beim Menschen und den bisher näher untersuchten Säugetieren, nicht kontinuierlich. Sie kommt nur durch psychische Einflüsse wie auch durch Reizung der Schleimhaut zu stande. Den meisten Angaben gemäss können beim Menschen die Reizmittel von mechanischer, thermischer und chemischer Art sein. Zu den chemischen Reizmitteln rechnet man Alkohol und Äther, welche jedoch in zu grosser Konzentration keine physiologische Sekretion, sondern die Transsudation einer neutralen oder schwach alkalischen Flüssigkeit hervorrufen. Es gehören hierher ferner angeblich gewisse Säuren, Kohlensäure, Neutralsalze, Fleischextrakt, Gewürze und andere Stoffe. Die Angaben hierüber sind allerdings leider sehr unsicher und einander widersprechend, es ist aber kaum daran zu zweifeln, dass auch beim Menschen wenigstens Alkohol und Fleischextrakt safttreibend wirken können.

Die eingehendsten Untersuchungen über die Sekretion des Magensaftes (beim Hunde) rühren von PAWLOW und seinen Schülern her.

Untersuchungsmethoden von Pawlow.

Um einen reinen, von Speichel und Speiseresten freien Magensaft zu gewinnen, haben sie ausser der Magenfistel auch eine Ösophagusfistel angebracht, durch welche die verschluckte Nahrung, ohne in den Magen zu gelangen, neben dem Speichel herausfällt, wodurch eine Scheinfütterung möglich wird. In dieser Weise ist es möglich, den Einfluss des psychischen Momentes einerseits und der direkten Einwirkung der Nahrung auf die Magenschleimhaut andererseits gesondert zu studieren. Nach einem ursprünglich von HEIDENHAIN angegebenen, später von PAWLOW und KHIGINE verbesserten Verfahren ist es ihnen auch gelungen, durch

---

1) PFLÜGERS Arch. **50**.

2) HELM, zit. nach MALY in HERMANNS Handbuch **5**, T. 2, S. 39; BEAUMONT, Neue Versuche und Beobacht. über d. Magensaft, Übersetz. von LUDEN, Leipzig 1834; BASSOW, zit. nach MALY a. a. O., S. 38; VERNEUIL, vergl. CH. RICHET, Du Suc gastrique chez l'homme etc., Paris 1878, S. 158.

3) PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898, wo die Arbeiten seiner Schüler auch besprochen sind. Vergl. ferner: Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1.

partielle Resektion des Fundusteiles des Magens, einen Blindsack zu erzeugen, in welchem die Sekretionsvorgänge studiert werden können, während die Verdauung im übrigen Magen im Gange ist. In dieser Weise war es ihnen möglich, die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Sekretion zu studieren.

Die wesentlichsten Ergebnisse der Untersuchungen von PAWLOW und seinen Schülern sind folgende. Mechanische Reizung der Schleimhaut ruft keine Sekretion hervor. Ebenso wenig vermögen chemische und mechanische Reize der Mundschleimhaut eine reflektorische Erregung der sekretorischen Nerven des Magens auszulösen. Es gibt nur zwei Momente, welche die Sekretion hervorrufen, nämlich das psychische Moment — das leidenschaftliche Verlangen nach Speisen und das Gefühl der Befriedigung und Wonne bei ihrem Genusse — und das chemische Moment, die Einwirkung gewisser chemischer Substanzen auf die Magenschleimhaut. Das erste Moment ist das wichtigste. Die unter seinem Einflusse auftretende, durch Vagusfasern vermittelte Sekretion tritt früher als die durch chemische Reizmittel vermittelte auf, aber immer erst nach einer Pause von mindestens 4½ Minuten. Diese Sekretion ist reichlicher aber weniger anhaltend als die „chemische"; sie liefert einen mehr sauren und kräftiger wirkenden Saft als diese. Als chemische Reizmittel, die von der Magenschleimhaut aus reflektorisch die Sekretion auslösen, wirken nur Wasser und gewisse noch unbekannte Extraktivstoffe, die im Fleisch und Fleischextrakt, in nicht reinem Pepton und auch, wie es scheint, in der Milch enthalten sind. Zu den stark safttreibenden Mitteln gehört auch, was auch HERZEN und RADZIKOWSKI[1]) fanden, der Alkohol. Kohlensaure Alkalien wirken eher hemmend als befördernd auf die Sekretion ein. Das Fett wirkt verzögernd auf das Auftreten der Sekretion und setzt sowohl die Menge des Saftes wie den Enzymgehalt desselben herab. Durch die „psychische" Sekretion können an sich nicht als chemische Reizmittel wirkende Substanzen, wie z. B. Hühnereiweiss, verdaut werden, um dann vielleicht in zweiter Hand durch ihre Zersetzungsprodukte eine chemische Sekretion zu erzeugen.

Magensaftabsonderung beim Hunde.

Die Mengen des während der Verdauung abgesonderten Saftes sind den Mengen der Nahrung proportionell, und die Magensaftabsonderung kann auch nach der Art der Nahrung sich ändern. Diese Wirkung der verschiedenen Nahrungsmittel kann für Fleisch, Brot und Milch in folgender Weise in absteigender Reihe geordnet werden.

Wirkung verschiedener Nahrung

Acidität	Verdauungsfähigkeit	Dauer der Absonderung
1 Fleisch	Brot	Brot
2 Milch	Fleisch	Fleisch
3 Brot	Milch	Milch

Die Acidität ist also am grössten bei Fleisch- und am niedrigsten bei Brotfütterung; der Enzymgehalt dagegen am grössten bei Brotnahrung usw.

Die Sekretion im Magen kann auch vom Dünndarme aus beeinflusst werden, und in dieser Weise soll nach neueren Untersuchungen von PAWLOW und WIRSCHUBSKI[2]) das Fett reflektorisch durch Einwirkung auf die Duodenalschleim-

1) PFLÜGERS Arch. 84, S. 513.

2) Zit. nach O. COHNHEIM, Münch. med. Wochenschr. 1902.

haut die Magenverdauung hemmen. Nach FROUIN rufen die Speisen im Darme eine Magensaftabsonderung hervor, welche noch fortdauert, nachdem die Wirkung des psychischen Reizes schon aufgehört hat. Zu ähnlichen Resultaten gelangte auch LECONTE[1]), welcher übrigens der chemischen Sekretion, der psychischen gegenüber, eine weniger untergeordnete Bedeutung zuerkennt als PAWLOW getan hat.

Magensaftabsonderung.

Über die Sekretion beim Menschen weiss man nicht viel, und die Angaben gehen hier leider sehr auseinander. Eine Einwirkung des psychischen Momentes hat man bisher in den meisten Fällen nicht in nennenswertem Grade konstatieren können. HORNBORG, welcher neulich einen Fall von Magenfistel mit Ösophagusstriktur bei einem Knaben studiert hat, konnte ebensowenig wie andere Forscher einen Einfluss der psychischen Erregung beobachten. Das Kauen von indifferenten oder schlecht schmeckenden Stoffen war ohne Erfolg, während dagegen das Kauen wohlschmeckender Stoffe eine mehr oder weniger reichliche Sekretion hervorrief. Dass die Verarbeitung der Nahrung in der Mundhöhle die Sekretion wesentlich beeinflusst, steht auch fest, wie aber diese Einwirkung zu stande kommt, darüber ist man nicht einig. Als das Wesentlichste betrachten einige die Wirkung des hierbei abgesonderten und verschluckten Speichels, andere das Kauen und wiederum andere die chemische Einwirkung und die Geschmackempfindung. Unter den chemischen Reizmitteln sollen nach VERHAEGEN[2]) die Extraktivstoffe des Fleisches die kräftigsten sein.

Absonderung beim Menschen.

Die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Magensaftes. Der Magensaft, welcher beim Menschen nur sehr selten rein und frei von Residuen der Nahrung oder von Schleim und Speichel gewonnen werden kann, ist eine klare oder nur sehr wenig trübe, beim Menschen fast farblose Flüssigkeit von einem faden, säuerlichen Geschmack und stark saurer Reaktion. Als Formelemente enthält er *Drüsenzellen* oder deren *Kerne*, *Schleimkörperchen* und mehr oder weniger veränderte *Zylinderepithelzellen*.

Magensaft.

Die saure Reaktion des Magensaftes rührt von freier Säure her, welche, wie die Untersuchungen von C. SCHMIDT, RICHET u. a. gelehrt haben, wenn der Magensaft rein und frei von Nahrungsmitteln ist, ausschliesslich oder fast ausschliesslich aus Salzsäure besteht. In dem reinen Magensafte von nüchternen Hunden hat indessen CONTEJEAN[3]) regelmässig Spuren von Milchsäure gefunden. Nach der Aufnahme von Nahrung, besonders nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit, kann dagegen Milchsäure in reichlicherer Menge, bisweilen auch Essigsäure und Buttersäure vorkommen. Bei neugeborenen Hunden ist die Säure im

Säuren des Magensaftes.

1) FROUIN, Compt. rend. soc. biol. **53**; LECONTE, La Cellule **17**.

2) HORNBORG, Bidrag till kännedomen om magsaftafsöndringen hos människan, Inaug.-Dissert., Helsingfors 1903. Zu abweichenden Resultaten ist in neuerer Zeit BULAWINZEW, Bioch. Zentralbl. I, S. 593 gelangt; VERHAEGEN, „La Cellule“ 1896 u. 1897.

3) BIDDER u. SCHMIDT, Die Verdauungssäfte etc., S. 44 u. f.; RICHET l. c.; CONTEJEAN, Contributions à l'étude de la physiol. de l'estomac, Thèses Paris 1892 (F. Alcan).

Magen nach GMELIN[1]) Milchsäure. Der Gehalt des Magensaftes an freier Salzsäure ist nach PAWLOW und seinen Schülern beim Hunde 5—6 p. m. und bei der Katze als Mittel 5,20 p. m. HCl. Beim Menschen hat man bedeutende Schwankungen des Säuregrades gefunden; im allgemeinen berechnet man aber den Gehalt an HCl zu 2—3 p. m. Nach den Versuchen von VERHAEGEN ist aber nicht daran zu zweifeln, dass der reine menschliche Magensaft bei ganz Gesunden einen höheren Säuregrad hat. Dass wenigstens ein Teil der Salzsäure des Magensaftes nicht frei in gewöhnlichem Sinne, sondern an organische Substanz gebunden ist, kann wohl nunmehr nicht bezweifelt werden[2]). Säuregrad des Magensaftes.

Als organischen Hauptbestandteil enthält der ganz frische Magensaft (vom Hunde) eine sehr komplizierte Substanz (wohl Substanzgemenge), die beim Sieden gerinnt und bei starkem Abkühlen des Saftes sich abscheidet. Diese Substanz wird von einigen (NENCKI und SIEBER und PAWLOW) als den Träger mehrerer Fermentwirkungen des Magensaftes, also sowohl der Pepsin- wie der Labwirkung betrachtet. Sie enthält Lecithin und Chlor und liefert als Spaltungsprodukte Nukleoproteid, Albumose, Nukleinbasen und Pentose (NENCKI und SIEBER)[3]). Organischer Hauptbestandteil.

Das spez. Gewicht des Magensaftes ist niedrig, 1,001—1,010. Dem entsprechend ist der Magensaft auch arm an festen Stoffen. Ältere Analysen des Magensaftes von Menschen, Hund und Schaf haben C. SCHMIDT[4]) ausgeführt. Da indessen diese Analysen nur auf unreinen Magensaft sich beziehen, sind sie von untergeordnetem Wert. Der Gehalt an festen Stoffen des speichelfreien Hundemagensaftes war 27 p. m. mit 17,1 p. m. organischer Substanz. Der Gehalt an freier Salzsäure war 3,1 p. m. Im übrigen fand SCHMIDT NaCl 1,46; $CaCl_2$ 0,6; KCl 1,1; NH_4Cl 0,5; Erdphosphate 1,9 und $FePO_4$ 0,1 p. m. Rhodanwasserstoff fand NENCKI[5]) in dem Hundemagensafte in einer Menge von 5 mg im Liter. Der reine Magensaft des Hundes enthält nach NENCKI und SIEBER[3]) als Mittel 3,06 p. m. feste Stoffe. Quantitative Zusammensetzung.

Die neben der freien Salzsäure physiologisch wichtigsten Bestandteile des Magensaftes sind das Pepsin, das Lab und eine Lipase.

Das **Pepsin.** Dieses Enzym findet sich, mit Ausnahme von einigen Fischen, bei allen bisher darauf untersuchten Rückgratstieren.

Das Pepsin kommt bei erwachsenen Menschen und neugeborenen Kindern vor. Bei neugeborenen Tieren ist dagegen das Verhalten etwas verschieden. Während bei einigen Pflanzenfressern, wie dem Kaninchen, das Pepsin schon vor der Geburt in der Schleimhaut vorkommt, fehlt dieses Enzym dagegen bei der Geburt gänzlich bei den bisher untersuchten Fleischfressern, dem Hunde und der Katze. Vorkommen des Pepsins.

1) PFLÜGERS Arch. **90**.

2) Vergl. RICHET l. c.; CONTEJEAN l. c.; VERHAEGEN l. c. und die Literatur über Salzsäurebestimmung im Mageninhalte weiter unten.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

4) l. c.

5) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**.

Bei mehreren Evertebraten sind auch Enzyme, welche in saurer Lösung proteolytisch wirken, gefunden worden. Dass diese Enzyme indessen wenigstens nicht bei allen Tieren mit dem gewöhnlichen Pepsin identisch sind, dürfte unzweifelhaft sein. Nach KLUG und WRÓBLEWSKI[1]) sollen übrigens die beim Menschen und verschiedenen höheren Tieren gefundenen Pepsine etwas verschiedenartig sein. In verschiedenen Pflanzen und tierischen Organen kommen übrigens Enzyme vor, die auch bei saurer Reaktion wirken, aber trotzdem nicht mit dem Pepsin identisch sind, sondern gewissermassen zwischen dem Pepsin und Trypsin stehen. Zu dieser Gruppe gehört das Pseudopepsin GLAESSNERS, welches nach ihm als alleiniges peptisches Enzym in dem Pylorusteile vorkommen soll, dessen Existenz aber von KLUG[2]) gänzlich geleugnet wird. Das Pseudopepsin wirkt nach GLAESSNER auch bei neutraler und alkalischer Reaktion und liefert als Spaltungsprodukt u. a. Tryptophan. Zu den Enzymen der Magenschleimhaut gehört auch das erst von DANILEWSKY und HENSEL, dann aber auch von WEINLAND[3]) entdeckte sog. Antipepsin, welches auf die Pepsinverdauung hemmend wirkt und, wie man annimmt, die Selbstverdauung der Schleimhaut verhüten soll.

Pseudopepsin und Antipepsin.

Das Pepsin ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande isoliert worden. Das von BRÜCKE und SUNDBERG dargestellte Pepsin verhielt sich den meisten Eiweissreagenzien gegenüber negativ und zeigte trotzdem eine ungemein kräftige Wirkung, weshalb es als verhältnismässig sehr rein betrachtet wird. Als das wahre Enyzm bezeichnen SCHOUMOW-SIMANOWSKI, NENCKI und SIEBER und auch PEKELHARING die durch Abkühlung des Magensaftes sich abscheidende chlorhaltige Substanz. Dass dieser Niederschlag kein chemisches Individuum darstellt und folglich nicht das Pepsin sein kann, geht jedoch aus den Untersuchungen von PEKELHARING hervor. Während das Pepsin nach NENCKI und SIEBER reich an Phosphor ist und Nukleoproteid enthält, war das Pepsin PEKELHARINGS phosphorfrei und lieferte kein Nukleoproteid. FRIEDENTHAL und MIYAMOTA[4]) haben übrigens auch gezeigt, dass das Pepsin nach Abspaltung des Nukleinkomplexes (und auch des Eiweisses) noch wirksam ist. Die Frage nach der Natur des Pepsins ist also noch ebensowenig, wie die nach der Natur anderer Enzyme endgültig entschieden. Wie man es bisher kennt, ist das Pepsin, wenigstens in unreinem Zustande, löslich in Wasser und Glyzerin. Von Alkohol wird es gefällt, aber nur langsam zerstört. In wässeriger Lösung wird seine Wirkung durch Erhitzen zum Sieden rasch vernichtet. Nach BIERNACKI[5]) wird das Pepsin in neutraler Lösung bei + 55° C zerstört. Bei Gegenwart von 2 p. m. HCl ist eine Temperatur von + 55° C ohne Einwirkung;

Natur des Pepsins.

Natur und Eigenschaften des Pepsins.

1) KLUG, PFLÜGERS Arch. 60; WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 21.

2) GLAESSNER, HOFMEISTERS Beitr. 1; KLUG, PFLÜGERS Arch. 92.

3) HENSEL, vergl. Biochem. Zentralbl. 1, S. 404; WEINLAND, Zeitschr. f. Biologie 44.

4) BRÜCKE, Wiener Sitzungsber. 43; SUNDBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 9; SCHUMOW-SIMANOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 33; PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22 u. 35; NENCKI u. SIEBER, ebenda 32; FRIEDENTHAL u. MIYAMOTA, Zentralbl. f. Physiol. 15; S. 785.

5) Zeitschr. f. Biologie 28.

bei + 65° wird das Pepsin dagegen beim Erhitzen während 5 Minuten in der sauren Lösung zerstört. Bei Zusatz von Peptonen oder gewissen Salzen wird seine Wirkung beim Erhitzen während derselben Zeit erst bei + 70° C vernichtet. In trockenem Zustande kann das Pepsin dagegen sogar über 100° C erhitzt werden, ohne seine physiologische Wirkung einzubüssen. Die einzige Eigenschaft, welche das Pepsin charakterisiert, ist die, dass es in saurer, aber nicht in neutraler oder alkalischer Lösung Eiweissstoffe unter Bildung von Albumosen, Peptonen und anderen Produkten löst.

Die Methoden zur Darstellung eines verhältnismässig reinen Pepsins gründen sich zum Teil auf der Eigenschaft desselben, von fein verteilten Niederschlägen anderer Stoffe, wie Calciumtriphosphat oder Cholesterin, mit niedergerissen zu werden. Hierauf gründen sich auch die ziemlich umständlichen Methoden von Brücke und Sundberg. Pekelharing benutzt im wesentlichen die Dialyse und Ausfällung mit 0,2 p. m. HCl. Darstellung des Pepsins.

Durch Extraktion mit Glyzerin kann man sehr haltbare Pepsinlösungen erhalten, aus denen das Enzym neben viel Eiweiss durch Alkohol gefällt werden kann. Durch Infusion der Magenschleimhaut eines Tieres mit angesäuertem (2—5 p. m. HCl) Wasser kann man auch kräftig wirkende Lösungen erhalten. Dies ist aber nunmehr überflüssig, weil man nach dem Vorgange Pawlows reinen Magensaft erhalten kann, und weil es ferner nunmehr sehr kräftig wirkende käufliche Pepsinpräparate gibt.

Die Wirkung des Pepsins auf Eiweiss. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion ist das Pepsin unwirksam; in saurer Flüssigkeit löst es dagegen geronnene Eiweissstoffe. Dabei quillt das Eiweiss stets auf und wird durchsichtig, bevor es gelöst wird. Ungekochtes Fibrin quillt in einer Säure von 1 p. m. HCl zu einer gallertähnlichen Masse, löst sich aber bei Zimmertemperatur im Laufe von ein paar Tagen nicht. Nach Zusatz von ein wenig Pepsin wird dagegen diese gequollene Masse bei Zimmertemperatur rasch gelöst. Hartgesottenes Eiweiss, in dünnen Scheiben mit scharfen Rändern zerschnitten, wird im Laufe von mehreren Stunden von verdünnter Säure (2—4 p. m. HCl) bei Körpertemperatur nicht merkbar verändert. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Pepsin werden dagegen die Ränder bald hell und durchsichtig, abgestumpft und gequollen und das Eiweiss löst sich allmählich. Wirkung einer sauren Pepsinlösung auf Eiweiss.

Aus dem oben von dem Pepsin Gesagten folgt, dass Eiweiss als Mittel zum Nachweis von Pepsin in einer Flüssigkeit benutzt werden kann. Es kann hierzu Rinderfibrin ebenso gut wie gesottenes Hühnereiweiss, das letztere in Form von Scheibchen mit scharfen Rändern, verwendet werden. Da aber das Fibrin auch bei Zimmertemperatur leicht verdaut wird, während die Pepsinprobe mit Hühnereiweiss Körpertemperatur erfordert, und da die Probe mit Fibrin auch etwas empfindlicher ist, so wird sie oft der Probe mit Hühnereiweiss vorgezogen. Wenn von der „*Pepsinprobe*" ohne weiteres gesprochen wird, ist darunter auch gewöhnlich die Probe mit Fibrin zu verstehen. Pepsinprobe.

Diese Probe erheischt jedoch ein wenig Vorsicht. Das Fibrin soll Rinderfibrin und nicht Schweinefibrin sein, weil letzteres gar zu leicht von verdünnter Säure allein gelöst wird. Das ungekochte Rinderfibrin kann ebenfalls, wenn auch regelmässig erst nach längerer Zeit, von Säure allein ohne Pepsin gelöst werden. Bei Versuchen mit ungekochtem Faserstoff bei Zimmertemperatur muss

deshalb auch stets eine Kontrolleprobe mit einer anderen Portion desselben Fibrins und Säure allein ausgeführt werden. Bei Körpertemperatur, bei welcher das ungekochte Fibrin leichter von Säure allein gelöst wird, ist es am besten, ein für allemal nur mit gekochtem Fibrin zu arbeiten.

Bestimmung des Pepsins.

Da man das Pepsin bisher noch nie mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt hat, ist es auch nicht möglich, die absolute Menge des Pepsins in einer Flüssigkeit zu bestimmen. Man kann nur den relativen Pepsingehalt zweier oder mehrerer Flüssigkeiten miteinander vergleichen, und dabei kann man auf verschiedene Weise verfahren.

Verfahren von Brücke.

Das ältere Verfahren, dasjenige von BRÜCKE, besteht darin, dass die zwei zu vergleichenden Pepsinlösungen je mit einer Salzsäure von 1 p. m. in bestimmten Verhältnissen verdünnt werden, so dass man, wenn der Pepsingehalt jeder ursprünglichen Lösung gleich 1 gesetzt wird, von jeder Lösung die Verdünnungsgrade p = 1, $^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ usw. erhält. Es werden dann alle Proben mit je einer Fibrinflocke oder Scheibe aus hartgesottenem Eiweiss beschickt und der Anfang, bezw. der Abschluss der Verdauung in jeder Probe notiert. Aus der Geschwindigkeit der Verdauung wird der relative Pepsingehalt berechnet, und zwar so, dass wenn die Proben p. = $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ der einen Reihe ebenso rasch wie die Proben p. = 1, $^1/_2$, $^1/_4$ der anderen verdaut werden, jene als von Anfang an etwa 4 mal so reich an Pepsin wie diese berechnet werden. Diese Methode wird jedoch weniger oft gebraucht als die folgende.

Methode von Mett.

Die Methode von METT. Man saugt flüssiges Hühnereiweiss in Glasröhrchen von 1 à 2 mm Durchmesser auf, koaguliert das Eiweiss in den Röhrchen durch Erhitzen auf + 95° C, schneidet die letzteren dann scharf ab, legt zwei Röhrchen in je ein Probierröhrchen mit ein paar ccm saurer Pepsinlösung hinein, lässt bei Körpertemperatur verdauen und misst nach einiger Zeit, gewöhnlich 10 Stunden, die lineare Grösse der verdauten Schichten des Eiweisses in den verschiedenen Proben, wobei zu beachten ist, dass die Länge der an jedem Ende verdauten Schicht nie mehr als 6—7 mm betragen darf. Die Pepsinmengen in den zu vergleichenden Proben verhalten sich wie die Quadrate der Millimeter Eiweisssäule, die in gleicher Zeit in den Proben gelöst wurden. Waren z. B. in der einen 2 mm und in der anderen 3 mm Eiweiss gelöst, so verhielten sich die Pepsinmengen wie 4 : 9. Wenn es um ausgeleerten Mageninhalt sich handelt, welcher reich an Stoffen sein kann, die störend auf die Pepsinverdauung einwirken, muss die Flüssigkeit erst mit Verdauungssalzsäure passend verdünnt werden (NIERENSTEIN und SCHIFF[1]).

Andere Methoden.

Gegen dieses Verfahren sind von mehreren Seiten Einwände erhoben worden; für praktische Zwecke dürfte es aber trotzdem als einfach und ziemlich gut zu empfehlen sein. HUPPERT und E. SCHÜTZ messen die relativen Pepsinmengen aus der unter bestimmten Verhältnissen gebildeten Menge sekundärer Albumosen, letztere mit dem Polariskope bestimmt. J. SCHÜTZ bestimmt den Gesamtalbumosenstickstoff und SPRIGGS[2]) hat in der Änderung der Viskosität ein Mass der Pepsinmenge zu finden versucht.

Pepsinwirkung.

Auf die *Geschwindigkeit der Pepsinverdauung* wirken mehrere Umstände ein. Es wirken also *verschiedene Säuren* ungleich kräftig, und wie es scheint zeigt die Salzsäure in schwacher Konzentration, 0,8—1,8 p. m., eine kräftigere Wirkung als irgend eine andere, sei es eine anorganische oder organische Säure. Bei stärkerer Konzentration können zwar andere Säuren kräftiger wirken, im grossen und ganzen kann man aber sagen, dass Säuren mit grösserer Avidität besser, d. h. in geringerer Konzentration wirksam sind als schwächere Säuren. Eine Ausnahme bildet jedoch die Schwefelsäure (PFLEIDERER). Die Angaben über die Wirkung von verschiedenen Säuren sind übrigens etwas streitig[3]). Der

1) METT, bei PAWLOW l. c., S. 31; NIERENSTEIN u. SCHIFF, Berlin. klin. Wochenschrift **40**.

2) HUPPERT u. SCHÜTZ, PFLÜGERS Arch. **80**; J. SCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; SPRIGGS, ebenda **35**.

3) Vergl. WRÓBLEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; ferner PFLEIDERER, PFLÜGERS Arch. **66**, wo auch die Arbeiten anderer referiert worden sind, und LARIN, Bioch. Zentralbl. **1**, S. 484.

Säuregrad ist auch von grosser Bedeutung. Für die Salzsäure ist der günstigste Säuregrad für verschiedene Eiweissstoffe nicht derselbe. Für Fibrin ist er 0,8—1 p. m.; für Myosin, Kasein und pflanzliches Eiweiss etwa 1 p. m.; für hartgesottenes Eiweiss dagegen etwa 2,5 p. m. Mit dem *Pepsingehalte* wächst die Verdauungsgeschwindigkeit wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, wenn nicht das zugesetzte Pepsin von grösseren Mengen Verdauungsprodukten, welche hinderlich wirken können, verunreinigt ist. Nach E. SCHÜTZ [1]), dessen Angaben hierüber von mehreren Seiten bestätigt wurden, sollen die in einer bestimmten Zeit gebildeten Verdauungsprodukte wenigstens innerhalb gewisser Grenzen den Quadratwurzeln aus den relativen Pepsinmengen proportional sein. *Anhäufung von Verdauungsprodukten* wirkt auf die Verdauung verlangsamend ein, während dagegen nach CHITTENDEN und AMERMAN [2]) das Wegdialysieren der Verdauungsprodukte keinen wesentlichen Einfluss auf die Relation zwischen den gebildeten Albumosen und Peptonen hat. Bei niedriger *Temperatur* wirkt das Pepsin langsamer als bei höherer. Selbst bei nahe 0° C ist es indessen noch wirksam; die Verdauung geht aber bei dieser Temperatur sehr langsam von statten. Mit steigender Temperatur wächst dagegen die Geschwindigkeit der Verdauung und sie ist bei etwa 40° C am grössten. Nach den Untersuchungen von FLAUM [3]) ist es wahrscheinlich, dass die Relation zwischen Albumosen und Peptonen dieselbe bleibt, gleichgültig, ob die Verdauung bei niedriger oder bei höherer Temperatur geschieht, wenn sie nur in ersterem Falle hinreichend lange fortgesetzt wird. Verhindert man die *Aufquellung des Eiweisses*, was durch Zusatz von einem Neutralsalz, wie z. B. NaCl, in genügender Menge oder von Galle zu der sauren Flüssigkeit geschehen kann, so wird die Verdauung mehr oder weniger verhindert. *Fremde Stoffe* verschiedener Art können eine verschiedene Wirkung ausüben, wobei selbstverständlich auch die wechselnden Mengenverhältnisse, in welchen der Zusatz geschieht, von grosser Bedeutuug sind. So wirken beispielsweise Salicylsäure, Karbolsäure und besonders stark Sulfate (PFLEIDERER) auf die Verdauung hemmend ein, während die arsenige Säure dieselbe befördert (CHITTENDEN) und die Cyanwasserstoffsäure verhältnismässig indifferent ist. Alkohol stört in grösserer Menge (10 p. c. und darüber) die Verdauung, während kleine Mengen davon fast indifferent sich verhalten. Metallsalze können zwar bisweilen in sehr kleinen Mengen die Verdauung beschleunigen, verlangsamen sie aber sonst im allgemeinen. Die Wirkung der Metallsalze kann dabei wahrscheinlich verschiedener Art sein, oft aber scheinen die Salze mit dem Eiweiss unlösliche oder schwerlösliche Verdauungen einzugehen. Auch Alkaloidverbindungen können die Pepsinverdauung verlangsamen (CHITTENDEN und ALLEN) [4]). Über die Einwirkung fremder Stoffe auf die künstliche Pepsinverdauung liegt übrigens eine sehr grosse Menge von Beobachtungen

Auf die Pepsinverdauung wirkende Umstände.

Wirkung fremder Stoffe auf die Pepsinverdauung.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.
2) Journ. of Physiol. **14**.
3) Zeitschr. f. Biologie **28**.
4) Yale College Studies **1**, S. 76; vergl. auch CHITTENDEN u. STEWART, ebenda **3**.

vor. Da aber diese Beobachtungen keine direkten Schlüsse bezüglich der Einwirkung derselben Stoffe auf die natürliche Verdauung, bei welcher auch die Einwirkung auf die Absonderung und die Aufsaugung sich geltend macht, gestatten, so kann hier nicht weiter auf sie eingegangen werden.

Die Produkte der Eiweissverdauung mittelst Pepsin und Säure. Bei der Verdauung von Nukleoproteiden oder Nukleoalbuminen bleibt regelmässig ein ungelöster Rest von Nuklein, bezw. Pseudonuklein zurück, wenn auch unter Umständen eine vollständige Lösung stattfinden kann. Der Faserstoff gibt ebenfalls einen ungelösten Rest, welcher wenigstens zum wesentlichen Teil aus Nuklein besteht, welches von in den Blutgerinnseln eingeschlossenen Formelementen herrührt. Dieser, bei der Verdauung gewisser Eiweissstoffe zurückbleibende Rest ist von MEISSNER *Dyspepton* genannt worden. Bei der Verdauung der Eiweisskörper können auch den Acidalbuminaten ähnliche Substanzen, *Parapepton* (MEISSNER)[1], *Antialbumat* und *Antialbumid* (KÜHNE) entstehen. Nach Abscheidung dieser Stoffe enthält die im Sieden neutralisierte, heiss filtrierte Flüssigkeit als Hauptbestandteile *Albumosen* und *Peptone* in älterem Sinne, wogegen das sogenannte echte Pepton KÜHNES und die übrigen Spaltungsprodukte erst bei mehr anhaltender und intensiver Verdauung erhalten werden. Auch das Verhältnis zwischen den verschiedenen Albumosen wechselt sehr in verschiedenen Fällen und bei der Verdauung verschiedener Eiweissstoffe. So erhält man z. B. eine grössere Menge von primären Albumosen aus dem Fibrin als aus hartgesottenem Hühnereiweiss oder aus dem Eiweisse des Fleisches, und überhaupt liefern nach den Untersuchungen von KLUG[2]) verschiedene Eiweisskörper bei der Pepsinverdauung ungleiche Mengen der verschiedenen Verdauungsprodukte. Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt in einem früheren Stadium ein bei + 55° C koagulierendes Globulin erhalten werden (HASEBROEK)[3]). Bezüglich der verschiedenen Albumosen und Peptone, welche bei der Pepsinverdauung entstehen sollen, wird auf das oben (S. 42—45) Gesagte hingewiesen.

Verdauungsprodukte.

Wirkung der Pepsinchlorwasserstoffsäure auf andere Stoffe. Die *leimgebende Substanz* des Bindegewebes, des Knorpels und der Knochen, aus welch' letzteren die Säure allein nur die anorganische Substanz herauslöst, wird von dem Magensafte verdaut und in *Leim* übergeführt. Dieser letztere wird dann weiter umgewandelt, so dass er die Fähigkeit zu gelatinieren einbüsst und in Gelatosen und Peptone (S. 63) umgesetzt wird. Echtes *Mucin* (aus der Submaxillarisdrüse) wird vom Magensafte gelöst und es liefert dabei teils peptonähnliche Substanzen und teils, wie nach dem Sieden mit einer Mineralsäure, reduzierende Substanz. *Elastin* wird langsam gelöst und liefert dabei die oben (S. 61) genannten Substanzen. Das *Keratin* und die Epidermisgebilde sind

Wirkung auf andere Stoffe.

[1]) Die Arbeiten von MEISSNER über die Pepsinverdauung findet man in Zeitschr. f. rat. Med. 7, 8, 10, 12 u. 14.

[2]) PFLÜGERS Arch. 65.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 11.

unlöslich. Das *Nuklein* ist schwer löslich und die Zellkerne bleiben deshalb auch zum grössten Teil im Magensafte ungelöst. Die *tierische Zellmembran* wird in dem Masse, wie sie dem Elastin näher steht, leichter, und in dem Masse, wie sie dem Keratin näher verwandt ist, schwieriger gelöst. Die *Membran der Pflanzenzellen* wird dagegen nicht gelöst. Das *Oxyhämoglobin* wird in Hämatin und Eiweiss zerlegt, welch' letzteres dann weiter verdaut wird. Das Blut wird infolge hiervon in dem Magen in eine schwarzbraune Masse umgewandelt. Auf *Fett* wirkt die Pepsinsalzsäure nicht, dagegen wirkt sie auf das *Fettgewebe*, indem sie die Zellmembranen auflöst, so dass das Fett frei wird. Der Magensaft ist ohne Wirkung auf die Stärke und die einfachen Zuckerarten. Über die Fähigkeit des Magensaftes, den Rohrzucker zu invertieren, lauten die Angaben etwas verschieden. Eine solche Wirkung dürfte jedoch bei hinreichendem Säuregrade schon durch die Säure allein zu stande kommen können.

Wirkung des Magensaftes auf andere Stoffe.

Das Pepsin allein ist, wie oben gesagt, ohne Wirkung auf Eiweiss, und ebenso kann eine Säure von dem Säuregrade des Magensaftes bei Körpertemperatur nicht oder nur äusserst langsam das geronnene Eiweiss lösen. Pepsin und Säure wirken dagegen zusammen nicht nur rasch, sondern auch, wenigstens auf gelöstes Eiweiss im Anfange der Verdauung, qualitativ etwas verschieden. Dies hat zu der Annahme einer Pepsinchlorwasserstoffsäure geführt, deren Existenz ebenso hypothetisch wie ihre Wirkungsweise unbekannt ist. Da die Pepsinverdauung, wie es scheint, zuletzt zu denselben Produkten wie die hydrolytische Spaltung mit Säuren führt, kann man bezüglich der Wirkungsweise des Pepsins gegenwärtig nur sagen, dass dieses Enzym wie andere Katalysatoren einen auch ohne den Katalysator verlaufenden Prozess sehr stark beschleunigt.

Pepsinchlorwasserstoffsäure.

Das **Lab** oder Chymosin ist das zweite Enzym des Magensaftes. Es findet sich in dem Magensafte des Menschen unter physiologischen Verhältnissen, kann aber unter besonderen pathologischen Verhältnissen darin fehlen (SCHUMBURG, BOAS, JOHNSON, KLEMPERER [1]). In der neutralen, wässerigen Infusion des Labmagens vom Kalbe und Schafe findet es sich regelmässig, vor allem in einer Infusion auf dem Fundusteile. Bei anderen Säugetieren und bei Vögeln findet es sich selten und bei Fischen fast nie in der neutralen Infusion. Dagegen findet man bei ihnen wie bei Menschen und höheren Tieren überhaupt eine labbildende Substanz, ein *Labzymogen*, aus welchem das Lab durch Einwirkung einer Säure entsteht. Wie Lab wirkende Enzyme sind auch in Blut und mehreren Organen höherer Tiere wie auch bei Evertebraten gefunden worden. Ähnliche Enzyme kommen auch im Pflanzenreiche sehr verbreitet vor, und zahlreiche Mikroorganismen haben die Fähigkeit Labenzyme zu produzieren.

Vorkommen des Labenzyms.

Das Lab ist ebensowenig wie andere Enzyme mit Sicherheit in reinem Zustande dargestellt worden. Das reinste, bisher dargestellte Labenzym gab die gewöhnlichen Eiweissreaktionen nicht. Beim Erhitzen seiner Lösung wird das Lab, je nach der Dauer der Erhitzung und der Konzentration, mehr oder weniger rasch zerstört. In einer mit Wasser und 3 p. m. HCl bereiteten,

[1]) SCHUMBURG, VIRCHOWS Arch. **97**. Vergl. ferner hinsichtlich der Literatur: SZYDLOWSKI, Beitrag zur Kenntnis des Labenzym nach Beobachtungen an Säuglingen. Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F. **34**; ferner LÖRCHER, PFLÜGERS Arch. **69**, wo man auch die einschlägige Literatur findet. Eine vorzügliche Zusammenstellung der Literatur über das Labenzym und seine Wirkung findet man bei E. FULD, Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1, S. 468.

Eigenschaften des Labenzyms.

kräftig wirkenden Infusion einer Magenschleimhaut kann durch Erwärmen auf 37—40° C während 48 Stunden sämtliches Lab oft zerstört werden, während das Pepsin zurückbleibt. Auf diese Weise können labfreie Pepsinlösungen gewonnen werden. Das Lab ist durch seine physiologische Wirkung charakterisiert, und diese besteht darin, dass es die Milch oder kalkhaltige Kaseinlösungen bei neutraler oder sogar sehr schwach alkalischer Reaktion zum Gerinnen bringt. Das Gesetz der Labwirkung ist aber ein anderes als das der Pepsinwirkung, indem nämlich, wie namentlich FULD[1]) gezeigt hat, wenigstens bis zu einer gewissen Grenze, die Gerinnungszeit T gleich einem Konstanten C, dividiert durch die Labmenge L ist.

Behauptete Identität von Pepsin und Lab.

Aus dem verschiedenen Gesetze der Pepsin- und Labwirkung folgt schon, dass die wiederholt auftretende, in der letzten Zeit namentlich von der Schule PAWLOWs vertretene Ansicht, dass Pepsin und Lab denselben Stoff darstellen, nicht richtig sein kann. Dasselbe geht ferner daraus hervor, dass man kräftig wirkende Pepsinlösungen, die keine Labwirkung zeigen, darstellen kann. GLAESSNER hat auch die Proenzyme der beiden Stoffe isoliert, ihre verschiedene Empfindlichkeit verschiedenen Agenzien gegenüber gezeigt und auf ihre verschiedene räumliche Verteilung im Magen hingewiesen. Nach NENCKI und SIEBER, denen PEKELHARING[2]) beistimmt, soll das Enzym des Magensaftes ein Riesenmolekül darstellen, welches gleichzeitig der verschiedenen Wirkungen mächtig ist, indem nämlich jede Enzymwirkung an einem bestimmten Atomkomplexe desselben gebunden sein soll. Eine solche Annahme könnte allerdings plausibel erscheinen; da man aber sowohl die Proenzyme der beiden Enzyme, Pepsin und Lab, wie auch die Enzyme selbst voneinander trennen kann, und da ferner der durch Kälte fällbare Stoff des Magensaftes, welcher das Ferment darstellen soll, als ein Gemenge sich erwiesen hat, ist auch diese Annahme nicht hinreichend begründet.

Das Lab kann wie andere Enzyme von feinen Niederschlägen mit niedergerissen und dadurch verhältnismässig rein erhalten werden. Man kann es auch aus der Magenschleimhaut durch Extraktion mit Glyzerin, jedoch von viel Eiweiss verunreinigt, erhalten.

Darstellung des Labenzyms.

Eine verhältnismässig reine Lösung von Lab kann auf folgende Weise erhalten werden. Eine mit Salzsäure bereitete und darauf neutralisierte Infusion der Magenschleimhaut vom Kalbe wird wiederholt mit neuen Mengen Magnesiumkarbonat geschüttelt, bis das Pepsin ausgefällt worden ist. Das Filtrat, welches noch kräftig auf Milch wirkt, wird mit Bleiessig gefällt, der Niederschlag mit sehr verdünnter Schwefelsäure zerlegt, die saure Flüssigkeit abfiltriert und mit einer Lösung von Stearinseife in Wasser versetzt. Das Lab wird von den Fettsäuren mit niedergerissen, und wenn diese letzteren in Wasser verteilt und durch Schütteln mit Äther entfernt werden, bleibt das Lab in der wässerigen Lösung zurück.

Parachymosin.

Parachymosin hat BANG[3]) ein anderes Labenzym genannt, welches in käuflichen Pepsinpräparaten, nicht aber im Kalbsmagen vorkommt. Dieses Enzym soll dagegen das eigentliche Labenzym des Menschen- und Schweinemagens sein. Das Parachymosin ist Säuren gegenüber viel widerstandsfähiger als Kälberlab, wird aber von Alkali viel leichter zerstört. Chlorcalcium begünstigt ungemein stärker die Kaseingerinnung durch Parachymosin als die durch Chymosin.

Plastein. Wie oben Kap. 2 S. 44 erwähnt wurde, hat zuerst DANILEWSKY die Fähigkeit der Lablösungen Albumosen zur teilweisen Gerinnung zu

1) HOFMEISTERs Beitr. 2.
2) GLAESSNER, ebenda 1. Vergl. im übrigen Fussnote 3, S. 299.
3) Deutsch. Med. Wochenschr. 1899 und PFLÜGERs Arch. 79.

bringen und in sogen. Plasteine überzuführen gezeigt. Diese Wirkung, welche auch anderen Enzymlösungen zukommt (vergl. S. 44), hat wahrscheinlich nichts mit dem Labenzyme zu tun, sondern rührt eher von einem anderen Enzyme her. Die Natur dieses Enzymes wie auch das Wesen und die Bedeutung der Plasteinbildung sind noch unbekannt. **Plastein.**

Magenlipase (Magensteapsin). F. VOLHARD[1]) hat die Entdeckung gemacht, dass der Magensaft einer kräftigen Fettspaltung mächtig ist, wenn nur das Fett in feiner Emulsion wie in Eigelb, Milch oder Rahm sich vorfindet. Diese Wirkung rührt von einem, durch Glyzerin aus der Schleimhaut extrahierbaren Enzym her, dessen Wirkung, wie es scheint, dem Gesetze von SCHÜTZ für das Pepsin folgt und dessen Mengen also wie die Quadrate der Mengen der enzymatischen Produkte sich verhalten. Das Enzym, welches aus einem Zymogen zu entstehen scheint, ist gegen Alkali sehr empfindlich. **Magensteapsin.**

Die Frage, ob bei der Bildung der freien Säure hauptsächlich die Belegzellen oder die Hauptzellen oder beide beteiligt sind, ist streitig[2]). Dagegen kann aber kein Zweifel darüber bestehen, dass die Salzsäure des Magensaftes von den Chloriden des Blutes abstammt, denn es findet bekanntlich eine Absonderung von ganz typischem Magensaft auch im Magen des nüchternen oder hungernden Tieres statt. Da die Chloride des Blutes in letzter Hand aus der Nahrung stammen, ist es leicht verständlich, dass, wie CAHN[3]) gezeigt hat, nach hinreichend anhaltendem Kochsalzhunger das aus dem Magen gewonnene Sekret (beim Hunde) zwar Pepsin, aber keine freie Salzsäure enthält. Nach Verabreichung von löslichen Chloriden wird sofort ein von Salzsäure sauer reagierender Magensaft wieder abgesondert. Nach Einführung von Alkalijodiden oder Bromiden kann übrigens, wie KÜLZ, NENCKI und SCHOUMOW-SIMANOWSKI[4]) gezeigt haben, die Salzsäure des Magensaftes durch HBr und in geringerem Grade auch durch HJ ersetzt werden. Die Absonderung der freien Salzsäure aus dem Blute hat man in verschiedener Weise zu erklären versucht, bis jetzt hat man aber keine befriedigende Theorie aufstellen können. **Material der Salzsäure des Magensaftes.**

Nach einer sehr reichlichen Mahlzeit, wenn der Pepsinvorrat im Magen fast vollständig erschöpft worden ist, sollen nach SCHIFF gewisse Stoffe, vor allem Dextrin, die Fähigkeit haben, eine Ladung der Schleimhaut mit Pepsin zu stande zu bringen. Diese, von mehreren Forschern experimentell geprüfte „Ladungstheorie" ist wenigstens insoferne bestätigt worden, als die Angabe von **Ladung mit Pepsin.**

1) Münch. Med. Wochenschr. 1900 und Zeitschr. f. klin. Med. **42**, **43**. Vergl. auch STADE, HOFMEISTERS Beitr. **3**.

2) Vergl. HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. **18** u. **19** und HERMANNS Handbuch **5**, T. 1, Absonderungsvorgänge; KLEMENSIEWICZ, Wiener Sitzungsber. **71**; FRÄNKEL, PFLÜGERS Arch. **48** u. **50**; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2; KRANENBURG, Archives TEYLER Ser. II. Haarlem 1901 und MOSSE, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 217.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

4) KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **23**; NENCKI u. SCHOUMOW, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **3**.

SCHIFF, dass in dem Ventrikel eine pepsinbildende Substanz, ein „Pepsinogen" oder „Propepsin" vorkommen soll, als richtig sich erwiesen hat. LANGLEY[1]) ist es nämlich gelungen, das Vorkommen einer solchen Substanz in der Schleimhaut sicher zu zeigen. Diese Substanz, das Propepsin, zeigt eine verhältnismässig grosse Resistenz gegen verdünnte Alkalien (eine Sodalösung von 5 p. m.), von welchen das Pepsin dagegen leicht zerstört wird (LANGLEY). Umgekehrt widersteht das Pepsin leicht der Einwirkung von Kohlensäure, welche das Propepsin leichter zerstört. Dass in der Schleimhaut ein Labzymogen und wahrscheinlich auch ein Steapsinogen vorkommen, ist schon oben hervorgehoben worden.

Pepsinogen oder Propepsin.

Nach HERZEN und seinen Mitarbeitern[2]) hat man zwischen „pepsinogenen" und „safttreibenden" Stoffen zu unterscheiden. Zu jenen gehören Inulin und Glykogen, zu den rein safttreibenden dagegen der Alkohol. Das Dextrin wirkt sowohl safttreibend wie pepsinogen, überwiegend das letztere. Das Fleischextrakt, welches beide Wirkungen zeigt, ist überwiegend safttreibend. Die pepsinogene Wirkung besteht darin, dass durch sie das Zymogen in Pepsin umgewandelt und dadurch der Pepsingehalt vermehrt wird; die safttreibenden Mittel vermehren dagegen die Menge des abgesonderten Saftes.

Safttreibende und pepsinogene Wirkung.

Die Frage, in welchen Zellen die zwei Zymogene, besonders das Propepsin, gebildet werden, ist während mehrerer Jahre vielfach diskutiert worden. Während man in älterer Zeit allgemein die Belegzellen als Pepsinzellen betrachtete, hat man später allgemein, hauptsächlich auf den Untersuchungen von HEIDENHAIN und seinen Schülern, von LANGLEY u. a. sich stützend, die Pepsinbildung in die Hauptzellen verlegen wollen[3]).

Bildungsort der Zymogene.

Das **Pylorussekret**. Denjenigen Teil der Pylorusgegend des Hundemagens, welcher keine Fundusdrüsen enthält, hat KLEMENSIEWICZ reseziert, am einen Ende blindsackförmig zusammengenäht und mit dem anderen Ende in die Bauchwunde eingenäht. Aus der so angebrachten Pyrolusfistel konnte das Pylorussekret lebender Tiere gewonnen werden. Dieses Sekret ist alkalisch, dickflüssig, fast wie eine dünne Gallerte, reich an Mucin, mit einem spez. Gewichte von 1,009—1,010 und einem Gehalte von 16,5—20,5 p. m. festen Stoffen. Es enthält regelmässig, was auch HEIDENHAIN durch Beobachtungen an permanenten Pylorusfisteln konstatiert hat, Pepsin, bisweilen in nicht unbedeutender Menge. CONTEJEAN hat ebenfalls, obzwar in anderer Weise, das Pylorussekret untersucht und er hat gefunden, dass es sowohl Säure wie Pepsin enthält. Die alkalische Reaktion des von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ untersuchten Sekretes rührt nach ihm von einer infolge des operativen Eingriffes krankhaft veränderten Sekretion her, denn der Magen liefert unter abnormen Verhältnissen leicht einen alkalischen Saft statt eines sauren. Die Angaben von HEIDENHAIN und KLEMENSIEWICZ hat indessen ÅKERMANN bestätigen können, und KRESTEFF, der nach anderer Methode operierte, ist ebenfalls zu demselben

Das Pylorussekret.

1) SCHIFF, Leçons sur la physiol. de la digéstion 1867 2, Leçons 25—27; LANGLEY u. EDKINS, Journ. of Physiol. 7.

2) PFLÜGERS Arch. 84.

3) Vergl. Fussnote 2, S. 307.

Resultate gelangt. KRESTEFF[1]) fand in dem Safte (vom Hund) zwar Pepsin aber kein Chymosin. VERHAEGEN[2]) hat beim Menschen gegen Ende der Ventrikelverdauung die Absonderung einer nicht saueren Flüssigkeit beobachtet, die nach ihm von der Pylorusgegend stammt.

Die Stärke der Absonderung des Magensaftes kann unter verschiedenen Verhältnissen nicht unbedeutend wechseln. Die Angaben über die Mengen des in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Magensaftes sind deshalb auch so unsicher, dass sie hier ohne Schaden weggelassen werden können.

Der Chymus und die Verdauung im Magen. Durch die chemische Reizung der Magenschleimhaut, welche die Speisen ausüben, kommt eine fortgesetzte Absonderung von Magensaft zu stande. Die Speisen werden hierdurch im Magen reichlich mit Flüssigkeit vermischt und nach und nach in eine breiige Masse, den Chymus, umgewandelt. Diese Masse reagiert sauer, und mit Ausnahme von den inneren Teilen grösserer Fleischstücke oder anderer festen Nahrungsmittel nimmt der Chymus allmählich durch und durch eine saure Reaktion an. In dem Chymus lassen sich Umsetzungsprodukte von der Verdauung des Eiweisses und der Kohlehydrate regelmässig nachweisen; daneben finden sich aber auch, und zwar als die Hauptmasse der Chymusbestandteile, mehr oder weniger unveränderte, unverdaute Reste der verschluckten Nahrungsmittel. Der Chymus.

Diejenigen *Gase*, welche in dem Magen vorkommen, dürfen wohl, da die Salzsäure des Magensaftes den mit Gasentwickelung verbundenen Gärungen des Mageninhaltes hinderlich ist, wenigstens zum grössten Teil von der verschluckten Luft und dem verschluckten Speichel einerseits und von den durch den Pförtner aus dem Darme zurückgetretenen Darmgasen andererseits herrühren. PLANER fand in dem Gasgemenge des Ventrikels beim Hunde 66—68 p. c. N, 23—33 p. c. CO_2 und nur wenig, 0,8—6,1 p. c. Sauerstoff. Hinsichtlich der Kohlensäure hat indessen SCHIERBECK[3]) gezeigt, dass dieses Gas zum Teil von der Magenschleimhaut geliefert wird. Die Tension der Kohlensäure im Magen entspricht nach ihm im nüchternen Zustande 30—40 mm Hg. Sie steigt nach Aufnahme von Nahrung unabhängig von der Art derselben und kann während der Verdauung auf 130—140 mm Hg. ansteigen. Die Kurve der Kohlensäuretension im Magen hat denselben Verlauf wie die Kurve der Acidität in den verschiedenen Phasen der Verdauung, und SCHIERBECK hat ferner gefunden, dass die Kohlensäuretension durch Pilokarpin bedeutend gesteigert, durch Nikotin dagegen sehr herabgesetzt werden kann. Nach ihm ist dementsprechend die Kohlensäure im Magen ein Produkt der Tätigkeit der sezernierenden Zellen. Gase im Mageninhalte. Die Kohlensäure im Magen.

Je nach der feineren oder gröberen Zerteilung der Speisen können sie

1) HEIDENHAIN u. KLEMENSIEWICZ l. c.; CONTEJEAN l. c. Chapitre 2 u. Skand. Arch. f. Physiol. **6**; ÅKERMANN, ebenda **5**; KRESTEFF, MALYS Jahresber. **30**.

2) Vergl. die Arbeiten von VERHAEGEN, „La Cellule" 1896 u. 1897.

3) PLANER, Wien. Sitzungsber. **42**; SCHIERBECK, Skand. Arch. f. Physiol. **3** u. **5**.

früher oder später durch den Pförtner in den Darm übergehen. Nach Beobachtungen von BUSCH an einer menschlichen Darmfistel gelangt fast unverdaute Nahrung, wie Fleischstückchen, regelmässig 15—30 Minuten nach dem Essen in den obersten Teil des Dünndarmes. In einem von KÜHNE beobachteten Falle von Duodenalfistel beim Menschen sah er schon zehn Minuten nach dem Essen ungeronnene, aber noch gerinnbare Milch und kleine Fleischstückchen aus der Fistel heraustreten. Die Zeit, innerhalb welcher der Magen seines Inhaltes sich entbürdet, hängt jedoch wesentlich von dem, reflektorisch vom Magen und Darme aus bewirkten Öffnen, resp. Schliessen des Pylorus, welches seinerseits von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung, dem Fettgehalte und Säuregrade des Magen- und Darminhaltes abhängig ist. Die Ausleerung von Nahrung in den Dünndarm hat nämlich, wie PAWLOW gezeigt, durch Chemoreflex eine Schliessung des Pylorus zur Folge, wobei namentlich die Salzsäure und das Fett wirksam sind, und es findet also in dieser Hinsicht eine Wechselwirkung zwischen Magen und Duodenum statt. Es muss also die zur Entleerung des Magens unter verschiedenen Verhältnissen erforderliche Zeit sehr wechseln können. In seinen zahlreichen Beobachtungen an dem kanadischen Jäger St. Martin fand BEAUMONT [2]), dass der Magen im allgemeinen, je nach der verschiedenen Beschaffenheit der Nahrung, $1^1/_2 - 5^1/_2$ Stunden nach der Mahlzeit leer geworden war.

Ausleerung des Mageninhaltes.

Auf die Geschwindigkeit, mit welcher verschiedene Nahrungsmittel den Magen verlassen, übt auch deren Verdaulichkeit einen wichtigen Einfluss aus. Mit Rücksicht auf eine ungleiche Verdaulichkeit im Magen muss man jedoch bezüglich der eiweissreichen Nahrungsmittel, welche ja den eigentlichen Gegenstand der Wirkung des Magensaftes darstellen, einen Unterschied machen zwischen der Geschwindigkeit einerseits, mit welcher das Eiweiss in Albumosen und Peptone übergeführt wird, und der Geschwindigkeit andererseits, mit welcher die Nahrungsmittel in Chymus übergeführt oder überhaupt derart verarbeitet werden, dass sie in den Darm leicht übergehen können. Dieser Unterschied ist besonders von praktischem Gesichtspunkte aus von Bedeutung. Wenn es z. B. um die Wahl einer passenden Nahrung bei herabgesetzter Verdauungsfähigkeit im Magen sich handelt, ist es also von Wichtigheit gerade solche Nahrungsmittel zu wählen, welche — gleichgültig ob ihr Eiweiss etwas leichter oder schwieriger peptonisiert wird — möglichst leicht und rasch den Magen verlassen und die Wirksamkeit dieses Organes also möglichst wenig in Anspruch nehmen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind selbstverständlich im allgemeinen diejenigen Nahrungsmittel die verdaulichsten, welche schon von vorneherein flüssig sind oder in dem Magen leicht verflüssigt werden; aber diese Nahrungsmittel sind nicht immer die verdaulichsten in dem Sinne, dass ihr Eiweiss am

Verdaulichkeit der Nahrungsmittel im Magen.

1) BUSCH, VIRCHOWS Arch. **14**; KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 53; (PAWLOW u.) SERDJUKOW, MALYS Jahresber. **29**; LINTWAREW, Biochem. Zentralbl. I, S. 96. Vergl. auch RICHET l. c.

2) BEAUMONT l. c.

leichtesten peptonisiert wird. So wird z. B. hartgesottenes Eiweiss bei einem Säuregrade von 1—2 p. m. HCl leichter peptonisiert als flüssiges[1]); aber nichtsdestoweniger betrachtet man, und gewiss mit Recht, ein ungekochtes oder weichgekochtes Ei als leichter verdaulich als ein hartgesottenes. Ebenso kann das ungekochte Fleisch, wenn es auch von dem Magensafte, sobald es nicht sehr fein zerhackt worden ist, nicht rascher sondern eher langsamer als das gekochte peptonisiert wird, bei genügend feiner Zerteilung oft dem gekochten vorzuziehen sein.

Die grössere oder geringere Leichtigkeit, mit welcher verschiedene eiweissreiche Nahrungsmittel in dem Magen verdaut werden, ist verhältnismässig wenig studiert worden. Die eingehendsten und wichtigsten Untersuchungen hierüber rühren von FERMI[2]) her; da sie aber kein kurzes Besprechen gestatten, muss auf die Originalarbeit verwiesen werden.

Wie unsere Kenntnis von der Verdaulichkeit der verschiedenen Nahrungsmittel im Magen überhaupt gering und unsicher ist, so sind auch unsere Kenntnisse von der Einwirkung anderer Stoffe, wie der alkoholischen Getränke, der Bitterstoffe, der Gewürze u. a. auf die natürliche Verdauung sehr unsicher und mangelhaft. Die Schwierigkeiten, welche Untersuchungen dieser Art im Wege stehen, sind auch sehr gross, und infolge dessen sind auch die bisher gewonnenen Resultate oft zweideutig oder einander direkt widersprechend. So haben, um nur ein Beispiel anzuführen, einige Forscher keine hemmende, sondern vielmehr eine die Verdauung fördernde Wirkung von kleinen Mengen Alkohols oder alkoholischer Getränke gesehen. Von anderen sind wiederum nur störende Wirkungen beobachtet worden, während andere Forscher dagegen gefunden haben, dass der Alkohol in erster Linie zwar etwas störend wirkt, dann aber in dem Masse, wie er resorbiert wird, eine reichliche Sekretion von Magensaft hervorruft und dadurch im grossen und ganzen der Verdauung förderlich wird (GLUZINSKI, CHITTENDEN[3]). Die safttreibende Wirkung des Alkohols ist schon in dem Vorigen hervorgehoben worden.

Wirkung fremder Stoffe auf die Magenverdauung.

Die Verdauung der verschiedenen Nahrungsmittel ist nicht an ein einziges Organ gebunden, sondern auf mehrere verteilt. Schon aus diesem Grunde ist es also zu erwarten, dass die verschiedenen Verdauungsorgane sich in der Verdauungsarbeit wenigstens bis zu einem gewissen Grade vertreten können, und dass dementsprechend die Arbeit des Magens zum kleineren oder grösseren Teil von dem Darme übernommen werden könne. Dem ist in der Tat auch so. Man hat nämlich an Hunden und Katzen den Magen vollständig oder fast vollständig exstirpiert (CZERNY, CARVALLO und PACHON) oder auch dessen Anteil an der Verdauungsarbeit durch Tamponade der Pylorusöffnung eliminiert

1) WAWRINSKY, MALYs Jahresber. 3.
2) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, Suppld.
3) GLUZINSKI, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 39; CHITTENDEN, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1889 und CHITTENDEN mit MENDEL u. a. in Americ. Journ. of Physiol. 1.

Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit.

(LUDWIG und OGATA), und in beiden Fällen ist es gelungen, die Tiere wohl ernährt und kräftig kürzere oder längere Zeit am Leben zu erhalten. Auch beim Menschen [1]) ist dies gelungen. In diesen Fällen ist offenbar der Anteil des Magens an der Verdauungsarbeit von dem Darme übernommen worden; aber es kann hierbei nicht alle Nahrung gleich gut verdaut werden, und namentlich das Bindegewebe des Fleisches geht bisweilen in grösserer Menge unverdaut in den Darmausleerungen über.

Um die Rolle des Ventrikels bei der Verdauung beurteilen zu können, hat man auch den Gehalt desselben an Verdauungsprodukten zu bestimmen sich bemüht. Diese, teils an Menschen und teils an Tieren ausgeführten Bestimmungen haben, wie zu erwarten war, zu wechselnden Resultaten geführt (CAHN, ELLENBERGER und HOFMEISTER, CHITTENDEN und AMERMAN). Nach den neueren Untersuchungen von E. ZUNZ [2]) werden aus dem gekochten Fleische im Magen des Hundes überwiegend Albumosen mit kleinen Mengen einfacherer Verdauungsprodukte und nur wenig Acidalbumin gebildet. Die Ausgiebigkeit der Verdauung im Magen hängt übrigens wesentlich von der Zeit, während welcher die Speisen im Magen verweilen, ab; man ist aber ziemlich allgemein der Ansicht, dass eine reichlichere Peptonisierung des Eiweisses in dem Magen nicht vorkommt und dass die eiweissreichen Nahrungsmittel vielmehr in dem Magen hauptsächlich nur für die eigentliche Verdauungsarbeit in dem Darme vorbereitet werden. Dass der Magen in der Tat in erster Linie als Vorratskammer dient, geht schon aus der Form dieses Organes hervor, und diese Funktion kommt besonders bei einigen neugeborenen Tieren, Hunden und Katzen, zur Geltung. Bei diesen Tieren enthält das Sekret des Magens nur Säure, aber kein Pepsin, und das Kasein der Milch wird von der Säure allein zu festen Klümpchen oder einem festen, den Magen ausfüllenden Gerinnsel ausgefällt. Von diesem Gerinnsel gehen erst nach und nach kleinere Mengen in den Darm über und ein Überbürden des Darmes wird hierdurch verhindert. Bei anderen Tieren, wie bei Schlangen und einigen Fischen, welche ganze Tiere verschlucken, kann man sich jedoch davon überzeugen, dass der Löwenanteil der Verdauungsarbeit auf den Magen trifft. Die Bedeutung des Magens für die Verdauung kann also nicht ein für allemal festgeschlagen werden. Sie ist bei verschiedenen Tieren eine verschiedene; und selbst bei einem und demselben Tiere kann sie, je nach der feineren oder gröberen Zerteilung der Nahrung, der grösseren oder geringeren Geschwindigkeit, mit welcher die Peptonisierung statt-

Bedeutung des Magens für die Verdauungsarbeit.

[1]) CZERNY, zitiert nach dem Lehrbuche von BUNGE 1887, S. 150; CARVALLO u. PACHON, Arch. d. Physiol. (5) **7**; OGATA, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1883; GROHÉ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**; vergl. bezüglich des Menschen den Fall von SCHLATTER bei WRÓBLEWSKI, Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 665.

[2]) CAHN, Zeitschr. f. klin. Med. **12**; ELLENBERGER u. HOFMEISTER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1890; CHITTENDEN u. AMERMAN, Journ. of Physiol. **14**; E. ZUNZ, HOFMEISTERS Beitr. **3**. Vergl. auch REACH, ebenda **4**.

findet, dem rascheren oder langsameren Anwachsen der Salzsäuremenge usw. eine verschiedene sein.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, dass der von Salzsäure saure Ventrikelinhalt ziemlich lange Zeit ohne Zersetzung aufbewahrt werden kann, während er dagegen, wenn die Salzsäure neutralisiert wird, bald einer Gärung, bei welcher Milchsäure und andere organische Säuren auftreten, anheimfällt. Nach COHN hebt ein Gehalt von mehr als 0,7 p. m. freie Salzsäure die Milchsäuregärung, selbst unter sonst günstigen Bedingungen, vollständig auf; und nach STRAUSS und BIALOCOUR liegt die Grenze der Milchsäuregärung bei einem Gehalte von 1,2 p. m. organisch gebundener Salzsäure. Die Salzsäure des Magensaftes hat also unzweifelhaft eine antifermentative und, wie die verdünnten Mineralsäuren überhaupt, eine antiseptische Wirkung. Diese Wirkung ist insoferne von Bedeutung, als dadurch gewisse krankheitserregende Mikroorganismen, wie z. B. der Kommabacillus der Cholera, gewisse Streptococcusarten u. a. von dem Magensafte getötet werden können, während dagegen andere namentlich im Sporenstadium seiner Wirkung widerstehen. Von grossem Interesse ist es übrigens, dass der Magensaft auch die Wirksamkeit gewisser Toxalbumine, wie des Tetano- und Diphtherietoxines, abschwächen oder vernichten kann (NENCKI SIEBER und SCHOUMOW [1]).

Antifermentative Wirkung der Salzsäure.

Dieser antifermentativen und antitoxischen Wirkung des Magensaftes wegen hat man auch die Annahme gemacht, dass die Hauptbedeutung des Magensaftes in der antiseptischen Wirkung desselben zu suchen sei. Die sowohl an Menschen wie an Tieren gemachten Erfahrungen, dass die Exstirpation des Magens ohne gesteigerte Darmfäulnis möglich ist [2]), sprechen indessen nicht zu gunsten einer solchen Ansicht.

In naher Beziehung zu der sauren Reaktion des Mageninhaltes steht auch die Frage nach dem Umfange der Kohlehydratverdauung in diesem Organ. Die Speicheldiastase wird schon von geringen Säuremengen vernichtet; bevor aber noch eine störende Menge Salzsäure sich angesammelt hat, kann jedoch im Magen des Menschen der kräftig wirkende Speichel seine Wirkung entfalten, und dementsprechend lassen sich auch Zucker und Dextrin in dem Mageninhalte leicht nachweisen. Bei den Fleischfressern, deren Speichel fast keine diastatische Wirkung hat, könnte man a priori eine Verdauung der Stärke im Magen — abgesehen von etwa vorkommenden Wirkungen von Mikroorganismen — wohl in Abrede stellen. Nach FRIEDENTHAL [3]) können aber Hunde Amylum leicht verdauen, und der Hundemagensaft soll nach ihm ein sogar bei stark sauer Reaktion wirksames diastatisches Enzym enthalten.

Amylumverdauung im Magen.

1) COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 14; STRAUSS u. BIALOCOUR, Zeitschr. f. klin. Med. 28. Vergl. auch KÜHNE, Lehrb., S. 57; BUNGE, Lehrb., 4. Aufl., S. 148 u. 159; HIRSCHFELD, PFLÜGERS Arch. 47; NENCKI, SIEBER u. SCHOUMOW, Zentralbl. f. Bakteriol. etc. 23. Bezüglich der Wirkung des Magensaftes auf pathogene Mikrobien wird im übrigen auf die Handbücher der Bakteriologie verwiesen.

2) Vergl. CARWALLO u. PACHON l. c. und SCHLATTER bei WRÓBLEWSKI l. c.

3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl.

Nach dem Tode, wenn der Ventrikel noch Speisen enthält, kann während der nur langsam stattfindenden Abkühlung der Leiche eine „Selbstverdauung" nicht nur des Magens, sondern auch der angrenzenden Organe stattfinden. Es hat dies zu der Frage geführt, warum denn der Magen nicht im Leben sich selbst verdaue. Seitdem von PAVY gezeigt worden, dass nach Unterbindung kleinerer Blutgefässe des Magens beim Hunde die entsprechenden Teile der Magenschleimhaut verdaut werden, hat man die Ursache in einer Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali des Blutes gesucht. Dass die Ursache der Nichtverdauung im Leben in der normalen Blutzirkulation zu suchen ist, kann nicht in Abrede gestellt werden; aber die Ursache liegt nicht in einer Neutralisation der Säure. Die Untersuchungen von FERMI, MATHES und OTTE[1]) sprechen vielmehr dafür, dass die Blutzirkulation in indirekter Weise durch die normale Ernährung des Zellprotoplasmas wirkt und dass infolge hiervon das lebendige Protoplasma den Verdauungsflüssigkeiten, sowohl dem Magen- wie dem Pankreassafte, gegenüber anders als das tote sich verhält. Worin diese Widerstandsfähigkeit des lebendigen Protoplasmas begründet ist, weiss man jedoch nicht, vielleicht steht sie in naher Beziehung zu der Absonderung des von DANILEWKSKY und WEINLAND entdeckten Antipepsins (vergl. 300).

Selbstverdauung des Magens.

Unter pathologischen Verhältnissen können Abnormitäten der Sekretion wie auch der Aufsaugung und der motorischen Arbeit des Magens vorkommen. Das Pepsin dürfte wohl nur äusserst selten fehlen, wenn auch dessen Menge bedeutend schwankt, wogegen ein Fehlen des Labenzymes, wie oben erwähnt, in mehreren Fällen vorkommen kann. Die Säure betreffend ist zu erwähnen, dass die Sekretion derselben teils vermehrt, so dass ein abnorm saurer Magensaft abgesondert wird, und teils derart vermindert sein kann, dass wenig oder fast keine Chlorwasserstoffsäure sezerniert wird. Auch eine Hypersekretion von saurem Magensaft kommt bisweilen vor. Bei Absonderung von zu wenig Salzsäure treten dieselben Verhältnisse wie nach Neutralisation des sauren Ventrikelinhaltes ausserhalb des Organismus ein. Es treten jetzt Gärungsprozesse auf, bei welchen neben Milchsäure auch flüchtige fette Säuren, wie Buttersäure, Essigsäure u. a., und Gase, wie Wasserstoff, auftreten. Diese Gärungsprodukte finden sich deshalb auch oft im Magen bei chronischem Magenkatarrh, wobei sie zum Anfstossen, Sodbrennen und anderen Symptomen Anlass geben können.

Abnormitäten der Magensaftabsonderung.

Unter den im Mageninhalte gefundenen fremden Stoffen sind zu nennen: Harnstoff oder daraus entstandenes Ammoniumkarbonat bei der Urämie, Blut, welches meistens durch die Wirkung des Magensaftes eine, durch die Anwesenheit von Hämatin schwarzbraune Masse darstellt, Galle, welche besonders beim Erbrechen leicht durch den Pylorus in den Magen hineinkommt, deren Anwesenheit jedoch ohne Bedeutung zu sein scheint.

Fremde Stoffe im Mageninhalte.

Will man Magensaft oder Mageninhalt auf die Anwesenheit von *Pepsin* prüfen, so kann man hierzu Fibrin verwenden. Wird dieses unmittelbar nach dem Schlagen des Blutes vollständig ausgewaschen, stark ausgepresst und in Glyzerin eingelegt, so kann es fast beliebig lange aufbewahrt werden und zu der Pepsinprobe brauchbar sein. Der Magensaft oder der, wenn nötig, vorher mit Salzsäure von 1 p. m. verdünnte Mageninhalt wird filtriert und bei Zimmertemperatur mit Fibrin geprüft, wobei man nie unterlassen darf, eine Kontrolleprobe mit Säure allein und einer anderen Portion desselben Fibrins anzustellen. Ist der Faserstoff innerhalb einer oder ein paar Stunden nicht merkbar verdaut, so findet sich kein Pepsin oder höchstens nur unwesentliche Spuren von solchem.

Prüfung auf Pepsin.

Zur Prüfung auf das *Labenzym* muss man die Flüssigkeit erst genau

1) PAVY, Philos. Transact. **153**, Part. 1 und GUYs Hospital Reports **13**; OTTE, Travaux du laboratorie de l'institut de Physiol. de Liége **5**, 1896, wo man die Literatur findet.

neutralisieren. Zu 10 ccm ungekochter, amphoter (nicht sauer) reagierender Kuhmilch setzt man dann 1—2 ccm der filtrierten, neutralen Flüssigkeit. Bei Gegenwart von Lab soll die Milch bei Körpertemperatur innerhalb 10—20 Minuten ohne Änderung der Reaktion zu einer festen Masse gerinnen. Ist die Milch durch den Zusatz von Magenflüssigkeit etwas zu viel verdünnt worden, so erhält man nur gröbere Flöckchen und kein festes Gerinnsel. Zusatz von Kalksalzen ist zu vermeiden, weil die letzteren, wenn von ihnen etwas zu viel zugesetzt worden, eine partielle Koagulation auch bei Abwesenheit von typischem Lab hervorrufen können.

Prüfung auf Lab.

In mehreren Fällen ist es besonders wichtig, den *Säuregrad des Magensaftes* zu bestimmen. Dies kann durch Titration nach gewöhnlichen Methoden geschehen. Als Indikator darf man dabei nicht das Phenolphthalein verwenden, weil man damit bei Gegenwart von etwas grösseren Eiweissmengen zu hohe Werte erhält. Dagegen kann man mit empfindlichem Lackmuspapier gute Resultate erhalten. Obzwar nun die saure Reaktion eines Mageninhaltes von mehreren Säuren gleichzeitig bedingt sein kann, wird jedoch hier wie in anderen Fällen der Säuregrad nur durch eine einzige Säure, z. B. HCl, ausgedrückt. Im allgemeinen zieht man es jedoch vor, die Acidität durch die Anzahl ccm $\frac{N}{10}$ Natronlauge, welche zur Neutralisation sämtlicher Säure in 100 ccm Magenflüssigkeit erforderlich sind, auszudrücken. Eine Acidität von beispielsweise 43 p. c. bedeutet also, dass zur Neutralisation von 100 ccm Magenflüssigkeit 43 ccm $\frac{N}{10}$ Natronlauge erforderlich sind.

Bestimmung der Acidität.

Die saure Reaktion kann indessen teils von freier Säure, teils von sauren Salzen (Monophosphaten) und teils von beiden herrühren. Nach LEO[1]) kann man auf saure Phosphate mit kohlensaurem Kalk prüfen, von dem die freie Säure, nicht aber die Monophosphate neutralisiert werden. Reagiert der Magensaft nach dem Schütteln mit Calciumkarbonat und dem Austreiben der Kohlensäure durch einen Luftstrom neutral, so enthielt er nur freie Säure, reagiert er sauer, so enthielt er saure Phosphate, und wenn er weniger stark sauer als anfänglich reagiert, so enthielt er sowohl freie Säure wie saure Phosphate. Diese Methode kann auch zur Bestimmung der freien Säure benutzt werden.

Methode von Leo.

Von Wichtigkeit ist es auch, die Natur der im Mageninhalte vorkommenden Säure, bezw. Säuren, ermitteln zu können. Zu dem Zwecke und besonders zum *Nachweis von freier Salzsäure* sind zahlreiche Farbenreaktionen vorgeschlagen worden, welche sämtlich darauf basieren, dass die genannten Farbstoffe schon mit sehr kleinen Mengen Salzsäure eine charakteristische Färbung geben, während sie von Milchsäure und anderen organischen Säuren nicht oder erst bei einer Konzentration der letzteren, welche in dem Mageninhalte kaum vorkommen kann, den charakteristischen Farbenwechsel zeigen. Solche Reagenzien sind: ein Gemenge von Ferriacetat- und Rhodankaliumlösung (das MOHRsche, von mehreren Forschern modifizierte Reagens), Methylanilinviolett, Tropäolin 00, Kongorot, Malachitgrün, Phloroglucin-Vanillin, Dimethylamidoazobenzol u. a. Als Reagenzien auf *freie Milchsäure* sind dagegen von UFFELMANN eine stark verdünnte, amethystblaue Lösung von Eisenchlorid und Karbolsäure oder auch eine stark verdünnte, fast ungefärbte Lösung von Eisenchlorid vorgeschlagen worden. Diese Reagenzien geben mit Milchsäure, nicht aber mit Salzsäure oder mit flüchtigen fetten Säuren eine zeisig- oder zitronengelbe Farbe.

Reagenze auf freie Salzsäure und Milchsäure.

[1] Zentralbl. f. d. Med. Wissensch. 1889, S. 481 und PFLÜGERs Arch. 48, S. 614.

Über den Wert dieser Reagenzien auf freie Salzsäure oder Milchsäure ist jedoch viel gestritten worden. Unter den Reagenzien auf freie Salzsäure scheinen jedoch insbesondere die GÜNZBURGsche Phloroglucin-Vanillinprobe, die Probe mit Tropäolin 00, in der Wärme nach BOAS ausgeführt, und die Probe mit Dimethylamidoazobenzol, welche die empfindlichste sein soll, sich gut bewährt zu haben. Fallen diese Reaktionen positiv aus, so dürfte auch wohl die Anwesenheit von Salzsäure bewiesen sein. Ein negatives Ergebnis schliesst dagegen nicht die Gegenwart von Salzsäure aus, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktionen einerseits eine begrenzte ist und andererseits auch durch gleichzeitige Gegenwart von Eiweiss, Pepton und angeblich auch anderen Stoffen mehr oder weniger beeinträchtigt werden kann. Die Milchsäurereaktionen können ihrerseits auch negativ ausfallen bei Gegenwart von einer, der Milchsäuremenge gegenüber, verhältnismässig grossen Menge von Salzsäure in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Auch Zucker, Rhodan und andere Stoffe sollen diesen Reagenzien gegenüber wie Milchsäure sich verhalten können.

Wert der verschiedenen Reaktionen.

Behufs des Nachweises der Milchsäure schüttelt man am sichersten mit Äther aus und prüft den Rückstand nach der Verdunstung des Äthers. Nach dem Verdunsten des letzteren kann man in verschiedener Weise prüfen. BOAS[1]) benutzt hierzu die Eigenschaft der Milchsäure, bei vorsichtiger Oxydation mit Schwefelsäure und Braunstein in Aldehyd und Ameisensäure zu zerfallen. Den Aldehyd weist man durch die Bildung von Jodoform, mit alkalischer Jodlösung, oder als Aldehydquecksilber, mit dem NESSLERschen Reagenze, nach.

Nachweis der Milchsäure.

Die quantitative Bestimmung besteht in der Jodoformbildung mit $\frac{N}{10}$ Jodlösung und Kalilauge, Übersäuern mit Salzsäure, Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumarsenitlösung und zurücktitrieren mit Jodlösung nach Zusatz von Stärkekleister, bis zur beginnenden Blaufärbung. (Siehe im übrigen die Originalaufsätze.) Die Brauchbarkeit dieser Methode setzt jedoch die Anwendung eines ganz alkoholfreien Äthers voraus.

Quantitative Bestimmung.

Um den Wert der verschiedenen Reagenzien auf freie Salzsäure richtig beurteilen zu können, ist es selbstverständlich in erster Linie von der allergrössten Wichtigkeit, darüber im klaren zu sein, was man unter dem Begriffe freie Salzsäure zu verstehen hat. Es ist eine allbekannte Tatsache, dass die Salzsäure von Eiweissstoffen gebunden werden kann, und nach einer eiweissreichen Mahlzeit kann also ein bedeutender Teil der Salzsäure in Verbindung mit Eiweiss in dem Mageninhalte sich vorfinden. Diese, an Eiweiss gebundene Salzsäure kann nicht als frei angesehen werden, und aus diesem Grunde betrachten einige Forscher als weniger brauchbar alle solche Methoden, die, wie die unten zu besprechende Methode von SJÖQVIST, sämtliche an anorganische Basen nicht gebundene Salzsäure anzeigen. Demgegenüber ist indessen zu bemerken, dass, nach den Erfahrungen vieler Forscher, die an Eiweiss gebundene Salzsäure physiologisch wirksam ist. Diejenigen Reaktionen (Farbstoffreaktionen), welche nur die wirklich freie Salzsäure angeben, zeigen also, wenn diese Erfahrungen richtig sind, nicht sämtliche physiologisch wirksame Salzsäure an. Der Vorschlag, statt der „freien“ die „physiologisch wirksame“ Salzsäure zu bestimmen, scheint also prinzipiell richtig zu sein; und da die Begriffe freie und physiologisch wirksame Salzsäure sich gegenseitig nicht decken, muss man bei Beurteilung des Wertes einer bestimmten Reaktion stets damit im klaren

Freie und physiologisch wirksame Salzsäure

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1893 und Münch. med. Wochenschr. 1893.

sein, ob man die wirklich freie oder physiologisch wirksame Salzsäure bestimmen will.

Zur Bestimmung der freien Salzsäure hat man verschiedene Titrierungsmethoden vorgeschlagen, die jedoch aus den in einem vorigen Kapitel (vergl. Bestimmung der Alkalescenz des Blutserums S. 161) angeführten Gründen nicht zu sicheren Resultaten führen können. Zu dieser Bestimmung sind physikalisch-chemische Methoden notwendig, die aber ihrer Umständlichkeit wegen bisher nicht für klinische Zwecke grössere Anwendung erfahren haben. Da der Umfang und der Plan dieses Buches es nicht gestatten, die für klinische Zwecke ausgearbeiteten verschiedenen Methoden zur quantitativen Bestimmung der Salzsäure zu besprechen, wird in dieser Hinsicht wie auch bezüglich der Ausführung der qualitativen Proben auf Salz- und Milchsäure auf die Handbücher der klinischen Untersuchungsmethoden von v. JAKSCH und von EULENBURG, KOLLE und WEINTRAUD, wie auf die Arbeit von O. REISSNER, Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 48, hingewiesen. Bestimmung der freien Salzsäure.

Zur Bestimmung der Gesamtsalzsäure dienen die Methoden von LEO, HAYEM und WINTHER und MARTINS und LÜTTKE und von REISSNER und die folgende von MÖRNER und SJÖQVIST [1]) herrührende Methode.

Die *Methode* von K. MÖRNER und SJÖQVIST gründet sich darauf, dass beim Eintrocknen von Magensaft mit Baryumkarbonat und Verkohlen des Rückstandes die organischen Säuren verbrannt werden und unlösliches Baryumkarbonat geben, während die Salzsäure lösliches Baryumchlorid liefert, aus dessen Menge die Menge der ursprünglich vorhandenen Salzsäure berechnet werden kann. 10 ccm des filtrierten Mageninhaltes werden in einer kleinen Platin- oder Silberschale mit einer Messerspitze reinem, chlorfreiem Baryumkarbonat versetzt und eingetrocknet. Der Rückstand wird verkohlt und während einiger Minuten gelinde geglüht. Die erkaltete Kohle wird mit Wasser fein zerrieben, mit kochendem Wasser vollständig extrahiert und das Filtrat (etwa 50 ccm) nach dem Zusatz von Ammoniumacetat und Essigsäure aufgekocht und mit Ammoniumchromat gefällt. Den genau aufgesammelten und ausgewaschenen Niederschlag löst man in Wasser durch Zusatz von ein wenig HCl, setzt KJ und Salzsäure hinzu und titriert auf Jod mit Hyposulfitlösung. Die Reaktionen verlaufen nach folgendem Schema: $4\,HCl + 2\,BaCO_3 = 2\,BaCl_2 + 2\,HO_2 + 2\,CO_2$; $2\,BaCl_2 + 2\,(NH_4)_2CrO_4 = 2\,BaCrO_4 + 4\,NH_4Cl$; $2\,BaCrO_4 + 16\,HCl + 6\,KJ = 2\,BaCl_2 + Cr_2Cl_6 + 8\,H_2O + 6\,KCl + 3\,J_2$ und $3\,J_2 + 6\,Na_2S_2O_3 = 6\,NaJ + 3\,Na_2S_4O_6$. Von der Hyposulfitlösung entspricht je 1 ccm 3 mgm HCl. Ausführlichere Angaben über die erforderlichen Lösungen und die Ausführung der Methode findet man bei SJÖQVIST in Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 32. Methode von Mörner und Sjöqvist.

Zur Prüfung auf *flüchtige Fettsäuren* soll der Ventrikelinhalt nicht direkt destilliert werden, weil bei der Zersetzung von anderen Stoffen, wie Eiweiss und Hämoglobin, auch flüchtige Säuren entstehen können. Man fällt deshalb den neutralisierten Mageninhalt mit Alkohol bei Zimmertemperatur, filtriert rasch, presst aus und extrahiert wiederum mit Alkohol. Die alkoholischen Extrakte werden mit Soda schwach alkalisch gemacht und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wird dann mit Schwefel- oder Phosphorsäure angesäuert und destilliert. Das mit Soda neutralisierte, neue Destillat wird im Wasserbade zur Trockne verdunstet. Den Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert, destilliert den Alkohol ab und löst den neuen Rückstand in wenig Wasser. Diese Lösung kann mit Schwefelsäure und Alkohol oder mit Eisenchlorid direkt auf Essigsäure geprüft werden. Auf Ameisensäure kann man mit Silbernitrat, welches eine rasch sich schwärzende Fällung gibt, und auf Buttersäure durch den Geruch nach Zusatz von einer Säure prüfen. Bezüglich der Methoden zur ausführlicheren Untersuchung auf die verschiedenen flüchtigen fetten Säuren muss auf ausführliche Handbücher verwiesen werden. Prüfung auf flüchtige Fettsäuren.

---

1) Man vergl. bezüglich sämtlicher hier genannten Methoden die Arbeit von REISSNER l. c.

III. Die Darmschleimhautdrüsen und ihre Sekrete.

Das Sekret der Brunnerschen Drüsen. Diese Drüsen sind teils als kleine Pankreasdrüsen und teils als Schleim- oder Speicheldrüsen aufgefasst worden. Ihre Bedeutung dürfte auch bei verschiedenen Tieren eine verschiedene sein. Beim Hunde sind sie nach GRÜTZNER den Pylorusdrüsen am meisten verwandt und sollen Pepsin enthalten. Dies stimmt auch mit den Beobachtungen von GLAESSNER und von PONOMAREW[1]), welche voneinander nur darin abweichen, dass nach PONOMAREW das Sekret bei alkalischer Reaktion unwirksam ist und demnach nur Pepsin enthält, während es nach GLAESSNER sowohl bei saurer wie alkalischer Reaktion wirksam ist und Pseudopepsin enthalten soll. Die Angaben über das Vorkommen eines diastatischen Enzyms sind streitig.

Brunnersche Drüsen.

Das Sekret der Lieberkühnschen Drüsen. Das Sekret dieser Drüsen ist mit Hilfe von am Darme, nach den Methoden von THIRY und VELLA, angelegten Fisteln studiert worden. Bei nüchternen Tieren (Hund) findet, wenn die Schleimhaut nicht gereizt wird, keine oder fast keine Absonderung statt. Beim Lamme ist dagegen nach PREGL die Absonderung kontinuierlich. Aufnahme von Nahrung ruft die Sekretion hervor und verstärkt (beim Lamme) eine schon bestehende Sekretion. In derselben Weise soll beim Hunde mechanische, chemische oder elektrische Reizung wirksam sein (THIRY). Auch beim Menschen wird die Sekretion durch lokale Reizung der Schleimhaut bedeutend gesteigert (HAMBURGER und HEKMA)[2]). In dem von diesen Forschern beobachteten Falle floss der Saft am reichlichsten des Nachts, sowie zwischen 5—8 Uhr nachmittags, am spärlichsten zwischen 2 und 5 Uhr nachmittags. Pilokarpin vergrössert beim Lamme die Absonderung nicht und beim Hunde scheint es wenigstens nicht immer wirksam zu sein (GAMGEE[3]). Die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Saftes hat man nicht genau bestimmen können.

Lieberkühnsche Drüsen.

Im oberen Teile der Dünndärme ist das Sekret beim Hunde spärlicher, schleimig, gallertähnlich; in dem unteren dagegen mehr dünnflüssig mit gallertähnlichen Klümpchen oder Flöckchen (RÖHMANN). Der Darmsaft reagiert gegen Lackmus stark alkalisch, entwickelt nach Säurezusatz Kohlensäure und enthält (beim Hunde) eine fast konstante Menge NaCl und Na_2CO_3, bezw. 4,8—5 und 4—5 p. m. (GUMILEWSKI, RÖHMANN[4]). Im Darmsafte des Lammes entsprach die Alkalescenz 4,54 p. m. Na_2CO_3. Der Darmsaft enthält Eiweiss (THIRY fand

Der Darmsaft.

1) GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. 12; GLAESSNER, HOFMEISTERS Beitr. 1.; PONOMAREW, Biochem. Zentralbl. 1, S. 351.

2) THIRY, Wien. Sitzungsber. 50; VELLA, MOLESCHOTTS Untersuch. 13; PREGL, PFLÜGERS Arch. 61; GAMGEE, Die physiol. Chem. d. Verdauung, Deutsche Ausgabe 1897, S. 428, wo auch die Befunde von VELLA und MASLOFF angeführt sind; KRÜGER, Zeitschr. f. Biologie 37; HAMBURGER u. HEKMA, Journ. de physiol. 4.

3) Vergl. l. c. Fussnote 2.

4) GUMILEWSKI, PFLÜGERS Arch. 39; RÖHMANN, ebenda 41.

8,01 p. m. davon), dessen Menge mit der Dauer der Absonderung abnehmen soll. Die Menge der festen Stoffe ist schwankend. Sie beträgt bei Hunden 12,2—24,1 p. m., beim Lamme 29,85 p. m. Das spez. Gew. war beim Hunde (THIRY) 1,010—1,0107 und beim Lamme (PREGL) als Mittel 1,01427. Der Darmsaft des Lammes enthielt 18,097 p. m. Eiweiss, 1,274 p. m. Albumose und Mucin, 2,29 p. m. Harnstoff und 3,13 p. m. übrige organische Stoffe.

Über den Darmsaft des Menschen liegen Untersuchungen von DEMANT, TURBY und MANNING, H. HAMBURGER und HEKMA und NAGANO[1]) vor. Auch beim Menschen ist der Darmsaft von niedrigem spez. Gewicht, etwa 1,007, einem Gehalte von gegen 10—14 p. m. festen Stoffen und gegen Lackmus stark alkalischer Reaktion. Der Gehalt an Alkali, als Natriumkarbonat berechnet, beträgt nach NAGANO, HAMBURGER und HEKMA 2,2 p. m., der Gehalt an NaCl 5,8—6,7 p. m. Die Gefrierpunktsbestimmung ergab 0,62° C (HAMBURGER und HEKMA). Darmsaft vom Menschen.

Bezüglich des Enzymgehaltes ist man darüber einig, dass der Saft sowohl bei Tieren wie bei Menschen keine fettspaltende und keine eiweisslösende Wirkung hat, wogegen er sehr schwach amylolytisch wirkt. Der Saft und in noch höherem Grade die Schleimhaut enthält ferner, wie die von neueren Forschern bestätigten Beobachtungen von PASCHUTIN, BROWN und HERON, BASTIANELLI und TEBB[2]) u. a. gezeigt haben, Invertase und Maltase. Auch ein den Milchzucker invertierendes Enzym, eine Laktase, kommt wie die Untersuchungen von RÖHMANN und LAPPE, PAUTZ und VOGEL, WEINLAND, ORBÁN[3]) gelehrt haben, bei neugeborenen Kindern und jungen Tieren aber auch bei erwachsenen Säugetieren, welche Milch in der Nahrung erhielten, vor. Die Laktase ist ebenfalls in höherem Grade in der Schleimhaut als in dem Safte enthalten. Enzyme.

Der Darmsaft enthält, wie oben bemerkt, kein eiweissverdauendes Enzym im gewöhnlichen Sinne, wenigstens nicht in nennenswerter Menge. Dagegen enthält es ein anderes, ebenfalls proteolytisch wirkendes Enzym, das Erepsin.

Erepsin. Dieses von O. COHNHEIM entdeckte Enzym wirkt nicht spaltend auf native Eiweisskörper, das Kasein ausgenommen, hat aber die Fähigkeit Albumosen und Peptone zu spalten. Hierbei entstehen sowohl Mono- wie Diaminosäuren, aber, zum Unterschied von dem Verhalten bei der Autolyse, nur wenig Ammoniak. Das Erepsin, welches weder mit dem Trypsin noch mit der später zu erwähnenden Enterokinase zu verwechseln ist, kommt im Darmsafte sowohl vom Menschen (HAMBURGER und HEKMA) wie vom Hunde (SALASKIN) vor. Die Menge des abgesonderten Erepsins scheint indessen nach SALASKIN, Erepsin.

1) DEMANT, VIRCHOWS Arch. **75**; TURBY u. MANNING, Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1892, S. 945; HAMBURGER u. HEKMA l. c.; NAGANO, Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **9**.

2) PASCHUTIN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1870, S. 561; BROWN u. HERON, Annal. d. Chem. u. Pharm. **204**; BASTIANELLI, MOLESCHOTTS Untersuch. **14** (ältere Literatur). Vergl. ferner MIURA, Zeitschr. f. Biologie **32**; WIDDICOMBE, Journ. of Physiol. **28**; TEBB, ebenda **15**.

3) RÖHMANN u. LAPPE, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; PAUTZ u. VOGEL, Zeitschr. f. Biologie **32**; WEINLAND, ebenda **38**; ORBAN, MALYS Jahresber. **29**.

KUTSCHER und SEEMANN[1]) nur gering zu sein, während die Schleimhaut selbst reicher daran ist, und dieses Enzym dürfte also wahrscheinlich überwiegend intrazellulär wirken. Das Erepsin wird beim Erhitzen schon bei 59° C unwirksam gemacht.

Antienzyme Enterokinase.

Ausser dem Erepsin und den oben genannten Enzymen enthält die Darmschleimhaut auch Antienzyme, Antipepsin und Antitrypsin (DANILEWSKY, WEINLAND[2]), ferner Enterokinase oder eine Muttersubstanz derselben und endlich auch das sog. Prosekretin. Diese zwei letztgenannten Stoffe, die in inniger Beziehung zu der Absonderung des Pankreassaftes stehen, sollen im Zusammenhange mit dieser Verdauungsflüssigkeit abgehandelt werden.

Sekret des Dickdarmes.

Das Sekret der **Drüsen im Dickdarme und Enddarme** scheint hauptsächlich Schleim zu sein. Auch an diesem Teile des Darmes, welcher wohl hauptsächlich, wenn nicht ausschliesslich, als Resorptionsorgan anzusehen ist, sind Fisteln angelegt worden. Die Untersuchungen über die Wirkung des Sekretes auf Nahrungsmittel haben jedoch keine entscheidenden Resultate geliefert.

IV. Die Pankreasdrüse und der Pankreassaft.

Pankreas.

Bei den Evertebraten, welchen eine Pepsindigestion fehlt und bei welchen auch keine Gallenbereitung vorkommt, scheint das Pankreas oder wenigstens ein damit analoges Organ die wesentlichste Verdauungsdrüse zu sein. Umgekehrt fehlt bei einigen Vertebraten, wie bei einigen Fischen, ein anatomisch wohl charakterisiertes Pankreas. Diejenigen Funktionen, welche diesem Organe sonst zukommen, scheinen bei diesen Tieren von der Leber, die also mit Recht als Hepatopankreas bezeichnet werden kann, übernommen zu werden. Beim Menschen und den meisten Vertebraten ist dagegen die Bereitung der Galle und die Absonderung gewisser, für die Verdauung wichtiger Enzyme auf zwei getrennte Organe, Leber und Pankreas verteilt.

Die Zellen der Pankreasdrüse.

Die **Pankreasdrüse** ist in gewisser Hinsicht der Parotisdrüse ähnlich. Die absondernden Elemente derselben bestehen aus kernführenden Zellen, deren Grundsubstanz eine in Wasser stark aufquellende, eiweissreiche Masse darstellt, in welcher wenigstens zwei verschiedene Zonen zu unterscheiden sind. Die äussere Zone ist mehr homogen, die innere durch eine Menge von Körnchen trübe. Ungefähr an der Grenze zwischen den zwei Zonen liegt der Kern, dessen Lage jedoch mit der wechselnden relativen Grösse der zwei Zonen wechseln kann. Nach HEIDENHAIN[3]) soll nämlich in einem ersten Stadium der Verdauung, in welchem die Absonderung lebhaft ist, der innere Teil der Zellen an Grösse abnehmen, indem er zu Sekret wird, während gleichzeitig die äussere

1) COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**, **35**, **36**; SALASKIN, ebenda **35**; KUTSCHER u. SEEMANN, ebenda **35**; HAMBURGER u. HEKMA l. c.

2) Vergl. Fussnote 3, S. 300.

3) PFLÜGERS Arch. **10**.

Zone durch Aufnahme von neuem Material sich vergrössert. In einem späteren Stadium, in welchem die Sekretion abgenommen und die Resorption der Nahrungsstoffe stattgefunden hat, soll die innere Zone wiederum auf Kosten der äusseren sich vergrössern, indem die Substanz der letzteren in die Substanz der ersteren sich umwandelt. Unter physiologischen Verhältnissen sind also die Zellen einer stetigen Veränderung unterworfen, einem Verbrauche nach innen und einem Zuwachse nach aussen. Die körnige, innere Zone soll in das Sekret umgewandelt werden, und die äussere, mehr homogene Zone, welche das Ersatzmaterial enthält, soll dann in körnige Substanz sich umsetzen. Die sog. LANGERHANSschen Zellen hat man in Beziehung zu der inneren Sekretion oder einer bei dem Zuckerumsatz im Tierkörper beteiligten Substanz gesetzt. Pankreas.

Die Hauptmenge der in der Drüse enthaltenen Proteinsubstanzen besteht, wie es scheint, aus *Nukleoproteiden*, denen gegenüber das angeblich in der Drüse vorkommende Globulin und das Albumin jedenfalls nur in geringen Mengen vorhanden sein können. Unter den Proteiden ist am genausten studiert die von UMBER isolierte, vorher vom Verf.[1]) gefundene und als α-Proteid bezeichnete Substanz. Dieses Nukleoproteid enthält (als Mittel) 1,67 p. c. **P**, 1,29 p. c. **S**, 17,12 p. c. **N** und 0,13 p. c. **Fe**. Es liefert beim Sieden das vom Verf. als β-Proteid bezeichnete, viel phosphorreichere Nukleoproteid. Das native Proteid (α) ist die Muttersubstanz der Guanylsäure; es wird nach UMBER bei der Pepsinverdauung ohne Rest gelöst und liefert hierbei wie bei der Trypsinverdauung einerseits Guanylsäure und auf der anderen Seite Albumosen und Peptone. Das Proteid kann aus der Drüse mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert und mit Essigsäure gefällt werden. Ausser diesem Proteid muss im Pankreas mindestens noch eines enthalten sein, welches die Muttersubstanz der aus Pankreas erhältlichen Thymonukleinsäure ist. Nukleoproteide des Pankreas.

Ausser diesen Proteinsubstanzen enthält die Drüse auch mehrere Enzyme oder richtiger *Zymogene*, von denen unten die Rede sein wird. Unter den Extraktivstoffen, welche übrigens wohl zum Teil durch postmortale Veränderungen und chemische Eingriffe entstanden sein dürften, sind zu nennen *Leucin* (Butalanin), *Tyrosin*, *Purinbasen* in wechselnden Mengen[2]), *Inosit*, *Milchsäure*, *flüchtige Fettsäuren* und *Fette*. Die Mineralstoffe zeigen der Menge nach sehr bedeutende Unterschiede nicht nur bei Tieren und Menschen, sondern auch bei Männern und Frauen (GOSSMANN). Das Calcium scheint nach GOSSMANN regelmässig in bedeutend grösserer Menge als das Magnesium vorhanden zu sein. Nach Bestimmungen von OIDTMANN enthielt das Pankreas einer alten Frau 745,3 p. m. Wasser, 245,7 p. m. organische und 9,5 p. m. anorganische Stoffe. GOSSMANN[3]) fand bei einem Manne 17,92 und bei einer Frau 13,05 p. m. Asche. Extraktivstoffe.

[1]) UMBER, Zeitschr. f. klin. Med. **40** u. **43**; HAMMARSTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

[2]) Vergl. KOSSEL, ebenda **8**.

[3]) GOSSMANN, MALYS Jahresber. **30**; OIDTMANN, Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl., S. 732.

Ausser ihrer, schon in einem vorigen Kapitel (8) besprochenen Beziehung zu der Umsetzung des Zuckers im Tierkörper hat die Pankreasdrüse die Aufgabe, einen für die Verdauung besonders wichtigen Saft abzusondern.

Der Pankreassaft. Dieses Sekret kann durch Anlegen einer Fistel an dem Ausführungsgange nach den von BERNARD, LUDWIG und HEIDENHAIN angegebenen, von PAWLOW[1]) vervollkommneten Methoden gewonnen werden. Wird die Operation mit hinreichender Geschicklichkeit und unter im übrigen günstigen Verhältnissen ausgeführt, so kann man nicht nur unmittelbar nach der Operation (*temporäre Fistel*), sondern auch längere Zeit nach derselben (*permanente Fistel*) ein kräftig wirkendes Sekret aus der Fistel erhalten.

Temporäre und permanente Fisteln.

Bei Pflanzenfressern, welche, wie das Kaninchen, ununterbrochen verdauen, ist die Absonderung des Pankreassaftes eine kontinuierliche. Bei den Fleischfressern scheint sie dagegen intermittent und von der Verdauung abhängig zu sein. Beim Hungern hört die Absonderung fast ganz auf, fängt aber nach Aufnahme von Nahrung bald wieder an und erreicht nach BERNSTEIN, HEIDENHAIN und anderen innerhalb der drei ersten Stunden ein Maximum. Nach PAWLOW und seiner Schule (WALTHER)[2]) ist indessen dieses Maximum von der Art der Nahrung abhängig. Es tritt nach Milchnahrung in der 3.—4. Stunde, nach Brotnahrung am Ende der zweiten und nach Fleischfütterung noch früher auf. Die Qualität des Saftes ist auch nach der PAWLOWschen Schule von der Nahrung abhängig, und der Gehalt an einem jeden der drei Enzyme, Diastase, Trypsin und Steapsin, soll in zweckmässiger Weise nach Art der Nahrung sich ändern. Die dieser Ansicht zu grunde liegenden Beobachtungen sind indessen im Lichte der neueren Untersuchungen etwas anders gedeutet worden.

Absonderung und Nahrung.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass man nicht nur den Gehalt des Saftes an Enzym sondern auch an Zymogen genau beachten muss. PAWLOW und seine Schüler, in erster Linie SCHIPOWALNIKOFF, haben nämlich gezeigt, dass im Darmsafte ein Stoff vorkommen kann, welcher einen auf Eiweiss unwirksamen Saft kräftig aktiviert, indem er das Trypsinogen in Trypsin umwandelt. Dieser Stoff, den PAWLOW *Enterokinase* genannt hat, ist selbst ohne lösende Wirkung auf Eiweiss; er ist nicht immer im Darmsafte enthalten, sondern wird nur dann sezerniert, wenn Pankreassaft in den Darm hineingelangt. Diese Beobachtungen sind später von anderen, namentlich von DELEZENNE, CAMUS und GLEY bestätigt und erweitert worden. Die Enterokinase hat man bei den bisher untersuchten höheren Tieren gefunden, und eine ähnlich wirkende Kinase hat DELEZENNE in Lymphdrüsen, unreinem Fibrin, bei Bakterien und Pilzen und auch in Schlangengift nachweisen können. Die Enterokinase wird durch Erhitzen unwirksam und wird deshalb allgemein als ein Enzym betrachtet.

Enterokinase und Aktivierung des Saftes.

1) BERNARD, Leçons de Physiol. **2**, S. 190; LUDWIG, vergl. BERNSTEIN, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig **4**, 1869; HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. **10**, S. 604; PAWLOW, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen, Wiesbaden 1898 und Ergebnisse der Physiologie **1**, Abt. 1.

2) BERNSTEIN l. c., Fussnote 1; WALTHER, Arch. des sciences biolog., de St. Pétersbourg **7**.

HAMBURGER und HEKMA, welche die Enterokinase im Darmsafte von Menschen nachwiesen, betrachten sie aber nicht als ein Enzym, indem nämlich eine bestimmte Menge Darmsaft nur eine bestimmte Menge Trypsinogen zu aktivieren vermag.

Die obigen Angaben über die Wirkung einer verschiedenen Nahrung auf den Enzymgehalt des Saftes sind auf Grund der neueren Untersuchungen der PAWLOWschen Schule (LINTWAREW u. a.) derart zu ändern, dass bei Ernährung mit Brot und Milch reichliche Mengen eines Saftes sezerniert werden, der reich an Trypsinogen ist, aber fast kein Trypsin enthält. Nach Zugabe von Fleisch enthält der Saft auch Trypsin; nach reiner Fleischkost wird die Sekretion gering und der Saft enthält nur Trypsin und kein Trypsinogen. Hier besteht aber eine Differenz zwischen der PAWLOWschen Schule und einigen anderen Forschern. Nach DELEZENNE und FROUIN und nach POPIELSKI[1]) enthält nämlich der Saft nie Trypsin, sondern immer nur Trypsinogen, wenn man ihn durch eine Kanüle in dem WIRSUNGschen Gange so aufsammelt, dass jede Berührung mit der Darmschleimhaut vermieden wird. Nach POPIELSKI erklären sich die Beobachtungen der PAWLOWschen Schule durch die nicht vollständig vermiedene Berührung des Saftes mit dem Darmsekrete und durch den bei der einen Art von Nahrung schnelleren und bei der anderen mehr langsamen Saftabfluss. Nahrung und Enzymgehalt.

Ob es auch für die zwei anderen Enzyme Kinasen gibt, ist nicht ganz klar. Nach der PAWLOWschen Schule wird die Diastase immer als Enzym ausgeschieden, während nach POZERSKI es auch eine Kinase für ihr Zymogen geben soll. Auch bezüglich des Steapsins sind die Angaben etwas divergierend. Nach LINTWAREW wird bei kohlehydrat- und fettreicher Nahrung ein Zymogen abgesondert, welches durch Galle oder Darmsaft schnell in das Enzym übergeführt wird. Bei Fleischkost wird dagegen das Steapsin fertig abgesondert. Kinasen der anderen Zymogene.

Als spezifische Reize für die Sekretion des Pankreassaftes wirken nach PAWLOW und seinen Mitarbeitern Säuren verschiedener Art — folglich sowohl die Salzsäure wie die Milchsäure — und Fette. Alkalien und Alkalikarbonate wirken dagegen eher hemmend ein. Die Säuren wirken, wie es scheint, in reflektorischer Weise durch Reizung der Duodenalschleimhaut. Das Wasser, welches eine Absonderung von saurem Magensaft bewirkt, wird also ein indirektes Reizmittel für die Pankreassekretion, soll aber auch ein selbständiger Erreger sein. Das psychische Moment dürfte, wenigstens in erster Linie, eine indirekte Wirkung (Sekretion von saurem Magensaft) ausüben, und die Nahrungsmittel können ebenfalls durch ihre Wirkung auf die Magensaftabsonderung bei der Pankreassekretion wirksam sein. Reizmittel für die Absonderung.

Das wichtigste Reizmittel für die Absonderung des Saftes ist also die Salzsäure; über den Mechanismus der Säurewirkung ist man aber nicht einig.

1) DELEZENNE u. FROUIN, Compt. rend. 134 und Compt. rend. soc. biol. 55; POPIELSKI, Zentralbl. f. Physiol. 17, S. 65. Im übrigen kann bezüglich der Literatur über Enterokinase, Sekretin und Pankreassaftabsonderung auf das sehr reichhaltige Literaturverzeichnis bei O. COHNHEIM in Biochemischem Zentralbl. 1, S. 169 verwiesen werden.

Nach der PAWLOWschen Schule rufen die Säuren reflektorisch vom Darme aus eine Sekretion von einem nur Trypsinogen enthaltenden Saft hervor. Dass eine Reflexwirkung hierbei beteiligt ist, lässt sich wohl auch auf Grund der Untersuchungen von POPIELSKI, WERTHEIMER und LESAGE, FLEIG[1]) u. a. nicht läugnen; nach den Untersuchungen von BAYLISS und STARLING, die von CAMUS, GLEY, FLEIG, HERZEN u. a. bestätigt worden sind, muss aber noch ein zweites Moment hierbei wirksam sein. Nach BAYLISS und STARLING kann man nämlich mit Salzsäure von 4 p. m. aus der Darmschleimhaut einen Stoff extrahieren, den sie *Sekretin* genannt haben, und welcher in das Blut eingeführt eine Sekretion von Pankreassaft hervorruft. Das Sekretin wird durch Erhitzen nicht zerstört; es ist demnach nicht mit der Enterokinase identisch und wird nicht als ein Enzym betrachtet. Es entsteht unter der Einwirkung von Säure aus einer anderen Substanz, dem *Prosekretin*. Die Untersuchungen über das Sekretin sind noch im Flusse und die Angaben divergieren deshalb auch noch in mehreren Punkten. So ist es z. B. schwer, eine klare Vorstellung von dem Zymogen- bezw. von dem Enzymgehalte des unter dem Einflusse des Sekretins abgesonderten Saftes zu gewinnen. Sicher scheint es aber jedenfalls zu sein, dass dieser Saft wenigstens in vielen Fällen nur Trypsinogen und kein Trypsin enthält.

Säurewirkung und Sekretin.

Eine Aktivierung des Trypsinogens zu Trypsin kann aber im Leben, wie die von GACHET und PACHON, BELLAMY, MENDEL und RITTGER u. a. bestätigten Untersuchungen HERZENS gelehrt haben, nicht nur im Darme, sondern auch in der Drüse selbst zu stande kommen. Diese Aktivierung des Trypsinogens in der Drüse selbst wird in noch unbekannter Weise durch einen, seiner Natur nach unbekannten Stoff, welcher in der während der Verdauung kongestionierten Milz gebildet wird, bewirkt. Eine solche „Ladung" des Pankreas von der Milz aus hatte schon SCHIFF[2]) wiederholt behauptet, und seine Angaben sind also durch diese neueren Untersuchungen nicht nur bestätigt, sondern auch zum Teil aufgeklärt worden.

Ladung des Pankreas.

Die Umwandlung des Trypsinogens in Trypsin in der ausgeschnittenen Drüse oder in einem Infuse unter dem Einflusse von Luft und Wasser und angeblich auch von anderen Stoffen ist seit lange bekannt. Nach VERNON soll das Trypsin selbst das Trypsinogen kräftig aktivieren, und es soll in dieser Hinsicht noch wirksamer als die Enterokinase sein. Die seit den Untersuchungen HEIDENHAINS gang und gäbe Ansicht, dass der Umsatz des Trypsinogens in Trypsin auch durch Säuren befördert wird, soll dagegen nach HEKMA[3]) nicht richtig sein.

Aktivierung des Trypsinogens.

1) Zentralbl. f. Physiol. **16**, S. 681 und Compt. rend. soc. biol. **55**. Vergl. im übrigen Fussnote 1, S. 323.

2) BELLAMY, Journ. of Physiol. **27**; MENDEL u. RITTGER, Amer. Journ. of Physiol. **7**. Eine möglichstvollständige Literaturübersicht findet man bei MENIA BESBOKAIA: Du rapport fonctionell entre le pankréas et la rate. Lausanne 1901.

3) VERNON, Journ. of Physiol. **28**; HEKMA, Kon. Akad. v. Wetenschappen te Amsterdam 1903.

Eine andere intraglanduläre Enzymbildung im Pankreas ist die von WEINLAND beobachtete, reflektorisch erregte Bildung von Laktase nach Einführung von Milchzucker in den Darm. Dies ist ein spezieller Fall des von BROCARD[1]) auf Grund seiner Untersuchungen behaupteten allgemeinen Gesetzes, dass die Art der Nahrung einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der hydrolytischen Fermente im Körper ausübt: „c'est l'aliment qui fait le ferment". Bildung von Laktase.

Die Angaben über die Menge des im Laufe von 24 Stunden abgesonderten Pankreassaftes sind sehr wechselnd. Nach den Bestimmungen von PAWLOW und seinen Mitarbeitern KUWSCHINSKI, WASSILIEW und JABLONSKY[2]) beträgt die mittlere Menge des aus permanenten Fisteln (mit normal wirkendem Saft) beim Hunde sezernierten Saftes 21,8 ccm pro 1 Kilo und 24 Stunden. Menge des Saftes.

Der Pankreassaft des Hundes ist eine klare, farb- und geruchlose, alkalisch reagierende Flüssigkeit, die, namentlich wenn sie aus temporären Fisteln stammt, sehr reich, bisweilen so reich an Eiweiss ist, dass sie beim Erhitzen fast wie Hühnereiweiss gerinnt. Neben *Eiweiss* enthält der Saft die drei oben genannten Enzyme (oder deren Zymogene), *Diastase, Trypsin, Steapsin* und ausserdem ein von KÜHNE zuerst beobachtetes *Labenzym*. Ausser den nun genannten Stoffen enthält der Pankreassaft regelmässig ein wenig *Leucin, Fett* und *Seifen*. Als Mineralbestandteile enthält er vorzugsweise Chloralkalien und daneben auch ziemlich viel Alkalikarbonat, etwas Phosphorsäure, Kalk, Bittererde und Eisen. Der Pankreassaft.

Die älteren Analysen (von C. SCHMIDT) des Saftes aus permanenten Fisteln beziehen sich offenbar auf einen mehr oder weniger abnormen Saft, und aus dem Grunde werden hier nur die Analysen des Saftes aus temporären Fisteln an Hunden mitgeteilt[3]). Die Zahlen beziehen sich wie gewöhnlich auf 1000 Teile. Zusammensetzung des Saftes.

	a	b
Wasser	900,8	884,4
Feste Stoffe	99,2	115,6
Organische Substanz	90,4	—
Asche	8,8	—

Die Mineralbestandteile bestanden hauptsächlich aus NaCl, 7,4 p. m.

In dem Pankreassafte des Kaninchens hat man 11—26 p. m. feste Stoffe gefunden und in demjenigen des Schafes 14,3—36,9 p. m. In dem Pankreassafte des Pferdes und der Taube hat man bezw. 9—15,5 und 12—14 p. m. feste Stoffe gefunden.

Pankreassaft von Menschen hat man noch nicht untersuchen können. Dagegen hat man in mehreren Fällen die in Pankreascysten enthaltene und nach deren Exstirpation ausfliessende Flüssigkeit analysiert. Da diese Flüssigkeit keine sichere Vorstellung von der Beschaffenheit des normalen Saftes geben Cystenflüssigkeit.

1) WEINLAND, Zeitschr. f. Biologie **38** u. **40**; BROCARD, Journ. de Physiol. et de Path. gen. **4**.

2) Arch. des sciences biolog. de St. Petersbourg **2**, S. 391. Ältere Angaben von KEFERSTEIN u. HALLWACHS, BIDDER u. SCHMIDT u. a. findet man bei KÜHNE, Lehrb. S. 114.

3) Zit. nach MALY in HERMANNS Handbuch der Physiol. **5**, T. 2, S. 189.

kann, wird bezüglich solcher Flüssigkeit auf die neuesten Arbeiten von SCHUMM und von MURRAY und GIES[1]), wo auch die älteren Analysen referiert sind, hingewiesen.

Pankreas-diastase.

Die **Pankreasdiastase**, welche nach KOROWIN und ZWEIFEL nicht bei Neugeborenen, sondern erst bei mehr als einen Monat alten Kindern sich vorfindet, scheint, wenn auch mit dem Ptyalin vielleicht nicht identisch, jedoch diesem Enzyme nahe verwandt zu sein. Die Pankreasdiastase wirkt sehr energisch auf gekochte, nach KÜHNE auch auf ungekochte Stärke, besonders bei 37—40° C, nach VERNON[2]) am besten bei 35°, und dabei entsteht, wie bei der Einwirkung von Speichel, neben Dextrin hauptsächlich Isomaltose und Maltose nebst nur sehr wenig Glukose (MUSCULUS und v. MERING, KÜLZ und VOGEL)[3]). Auch hier entsteht wahrscheinlich die Glukose durch die Wirkung eines in der Drüse und dem Safte vorkommenden Invertins[4]). Nach RACHFORD wird die Wirkung der Diastase nicht durch sehr kleine Salzsäuremengen, wohl aber durch etwas grössere verhindert. Nach VERNON, GRÜTZNER und WACHSMANN[5]) wird die Wirkung sogar von sehr kleinen Salzsäuremengen 0,045 p. m. beschleunigt, wogegen Alkalien schon in sehr kleinen Mengen hemmend wirken. Sowohl diese wie auch die hemmende Wirkung der Salzsäure kann aber durch Galle aufgehoben werden (RACHFORD).

Glyzerin-extrakt.

Steht natürlicher Pankreassaft nicht zur Verfügung, so kann man die Drüse mit Wasser oder Glyzerin infundieren. Das Infus oder das mit Wasser verdünnte Glyzerinextrakt (wenn man ein Glyzerin, welches nicht reduzierend wirkt, verwendet hat) kann direkt mit Kleister geprüft werden. Sicherer ist es jedoch, das Enzym mit Alkohol erst aus dem Glyzerinextrakte auszufällen und den mit Alkohol ausgewaschenen, über Schwefelsäure getrockneten Niederschlag mit Wasser zu extrahieren. Das Enzym wird von dem Wasser gelöst. Der Nachweis der Zuckerbildung geschieht wie beim Speichel.

Steapsin.

Das **Steapsin** oder fettspaltende Enzym. Die Wirkung des Pankreassaftes auf Fett ist von zweierlei Art. Einerseits spaltet er Neutralfette in Fettsäuren und Glyzerin, was ein enzymatischer Vorgang ist, und andererseits hat er auch die Fähigkeit, das Fett zu emulgieren.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes kann auf folgende Weise gezeigt werden. Man schüttelt Olivenöl mit Natronlauge und Äther, hebt die Ätherschicht ab und filtriert sie wenn nötig, schüttelt den Äther wiederholt mit Wasser und verdunstet ihn dann bei gelinder Wärme. In dieser Weise erhält man als Rückstand ein völlig neutrales, von Fettsäuren freies Fett, welches, in säurefreiem Alkohol gelöst, Alkannatinktur nicht rot färbt. Wird solches

---

1) SCHUMM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; MURRAY u. GIES, Americ. Medicine Vol. 4, 1902.

2) KOROWIN, MALYS Jahresber. **3**; ZWEIFEL, Fussnote 5, S. 290; KÜHNE, Lehrbuch S. 117; VERNON, Journ. of Physiol. **27**.

3) Vergl. Fussnote 1, S. 291.

4) Vergl. TEBB, Journ. of Physiol. **15** und ABELOUS, Compt. rend. soc. biol. **43**.

5) RACHFORD, Amer. Journ. Physiol. **2**; VERNON l. c.; GRÜTZNER, PFLÜGERS Arch. **91**.

Fett mit ganz frischem, alkalischem Pankreassaft oder mit einer frischbereiteten, mit ein wenig Alkali versetzten Infusion der ganz frischen Drüse oder auch mit einem frisch bereitetetem, schwach alkalischen Glyzerinextrakte der ebenfalls ganz frischen Drüse (9 Teile Glyzerin und 1 Teil Sodalösung von 1 p. c. auf je 1 g Drüsenmasse) gemischt, etwas Lackmustinktur zugesetzt und dann das Gemenge auf + 37° C erwärmt, so sieht man die alkalische Reaktion nach und nach abnehmen und zuletzt in eine saure umschlagen. Diese saure Reaktion rührt daher, dass das Neutralfett von dem Enzyme in Glyzerin und freie Fettsäure zerlegt wird.

Fettspaltende Wirkung des Pankreas.

Die Spaltung des Neutralfettes kann man auch in der folgenden, mehr exakten Weise zeigen. Das bei Körpertemperatur digerierte Gemenge von (absolut fettsäurefreiem) Neutralfett und Pankreassaft oder Pankreasinfusion versetzt man mit etwas Soda und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther aus, bis alles ungespaltene Neutralfett entfernt worden ist. Dann säuert man mit Schwefelsäure an, schüttelt die saure Flüssigkeit mit Äther aus, verdunstet den Äther und prüft den Rückstand auf Fettsäuren.

Ein anderes, einfaches Verfahren zur Demonstration der fettspaltenden Wirkung der Pankreasdrüse ist nach CL. BERNARD folgendes. Eine kleine Portion der ganz frischen, fein zerhackten Drüsensubstanz wird erst mit Alkohol (von 90 p. c.) entwässert. Durch Auspressen zwischen Fliesspapier wird dann der Alkohol möglichst entfernt, und danach werden die Drüsenstückchen mit einer Lösung von neutralem Butterfett (durch Schütteln von Milch mit Natronlauge und Äther erhalten) in Äther übergossen. Nach dem Verdunsten des Äthers werden die mit Butterfett übergossenen Drüsenstückchen zwischen zwei Uhrgläschen gepresst und dann in dieser Lage mit den Uhrgläschen bis gegen 37 bis 40° C erwärmt. Nach einiger Zeit tritt ein deutlicher Geruch nach Buttersäure auf.

Fettspaltende Wirkung des Pankreas.

Die fettspaltende Wirkung des Pankreassaftes ist ein der Saponifikation analoger Vorgang, und es werden hierbei die Neutralfette unter Aufnahme der Bestandteile des Wassers in Fettsäuren und Glyzerin nach dem folgenden Schema zerlegt: $C_3H_5 . O_3 . R_3$ (Neutralfett) + $3 H_2O = C_3H_5 . O_3 . H_3$ (Glyzerin) + 3 (H . O . R) (Fettsäure). Es handelt sich also hier um eine hydrolytische Spaltung, welche zuerst von BERNARD und BERTHELOT sicher dargetan wurde. Wie auf Neutralfette wirkt das Pankreasenzym auch auf andere Ester zerlegend ein (NENCKI, BAAS). Das fettzerlegende Pankreasenzym soll nach PAWLOW und BRUNO[1]) in seiner Wirkung durch die Galle unterstützt werden.

Fettspaltung.

Die Fettsäuren, welche durch die Wirkung des Pankreassaftes abgespalten worden sind, verbinden sich im Darme mit Alkalien zu Seifen, welche auf das Fett kräftig emulgierend wirken, und der Pankreassaft soll hierdurch von grosser Bedeutung für die Emulgierung und die Aufsaugung des Fettes sein.

Das **Trypsin.** Die von BERNARD beobachtete, vor allem aber von CORVISART[2]) bewiesene, eiweissverdauende Wirkung des Pankreassaftes rührt von einem besonderen, von KÜHNE Trypsin genannten Enzym her. Dieses

1) BERNARD, Annal. de chim. et physique (3) **25**; BERTHELOT, Jahresber. d. Chem. 1855, S. 733; NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; BAAS, Zeitschr. f. physiol. Chem. S. 416; BRUNO, Arch. des scienc. **14**, biolog. de St. Pétersbourg **7**.

2) Gaz. hebdomadaire. 1857, Nr. 15, 16, 19. Zit. nach BUNGE, Lehrb. 4. Aufl., S. 185.

Enzym kommt indessen, wie oben auseinandergesetzt wurde, in der Drüse regelmässig nicht als solches, sondern als Trypsinogen vor. Nach ALBERTONI[1]) findet sich dieses Zymogen in der Drüse im letzten Drittel des intrauterinen Lebens. Dem Trypsin mehr oder weniger nahestehende Enzyme finden sich übrigens in anderen Organen, ferner sehr verbreitet im Pflanzenreiche[2]), in der Hefe und bei höheren Pflanzen, und werden auch von verschiedenen Bakterien gebildet.

Vorkommen des Trypsins.

Das Trypsin ist bisher ebensowenig als andere Enzyme in reinem Zustande dargestellt worden. Über seine Natur weiss man also nichts sicheres; wie man es bisher gewonnen hat, zeigt es aber ein wechselndes Verhalten (KÜHNE, KLUG, LEVENE, MAYS u. a.). Es scheint jedenfalls nicht ein Nukleoproteid zu sein, und man hat ferner auch Trypsin erhalten, welches nicht die Biuretreaktion gibt (KLUG, MAYS, SCHWARZSCHILD). Das Trypsin löst sich in Wasser und Glyzerin, das Trypsin KÜHNES war indessen in Glyzerin unlöslich. Gegen Wärme ist es empfindlich und schon bei Körpertemperatur zersetzt es sich allmählich (VERNON, MAYS). In neutraler Lösung wird es bei + 45° C unwirksam gemacht. In verdünnter Sodalösung von 3—5 p. m. wird es noch leichter zerstört (BIERNACKI, VERNON)[3]). Gegenwart von Albumosen wirkt bis zu einem gewissen Grade schützend beim Erhitzen einer alkalischen Trypsinlösung. Das Trypsinogen ist nach einstimmigen Angaben mehrerer Forscher widerstandsfähiger gegen Alkali als das Trypsin. Von Magensaft und schon von Verdauungssalzsäure allein wird das Trypsin allmählich vernichtet. Wie andere Enzyme ist das Trypsin durch seine physiologische Wirkung charakterisiert, und diese Wirkung besteht darin, dass es bei alkalischer, neutraler und sogar äusserst schwach saurer Reaktion Eiweiss zu lösen und in einfachere Produkte, Mono- und Diaminosäuren, Tryptophan u. a. zu spalten vermag.

Eigenschaften des Trypsins.

Die Reindarstellung des Trypsins ist von verschiedenen Forschern versucht worden. Die eingehendsten Arbeiten in dieser Richtung rühren von KÜHNE und MAYS her. Von dem letzteren sind verschiedene Methoden versucht worden, auf die indessen hier nicht eingegangen werden kann. Ein sehr reines Präparat erhielt er durch kombinierte Aussalzung mittelst NaCl und $MgSO_4$. Sehr wirksame und lange Zeit (nach der Erfahrung des Verf.s mehr als 20 Jahre) haltbare Lösungen erhält man durch Extraktion mit Glyzerin (HEIDENHAIN)[4]). Eine kräftig wirkende, aber unreine Infusion erhält man nach einigen Tagen, wenn man die feinzerschnittene Drüse mit Wasser, welches auf je 1 Liter 5—10 ccm Chloroform enthält (SALKOWSKI), infundiert und bei Zimmertemperatur stehen lässt. Solche Infuse, im Keller aufbewahrt, können noch nach mehreren Jahren sehr wirksam sein. Für Verdauungsversuche kann man nunmehr auch kräftig wirkende käufliche Trypsinpräparate erhalten.

Darstellung von Trypsinpräparaten.

1) Vergl. MALYS Jahresber. 8, S. 254.

2) Man vergl. hierüber namentlich die Arbeiten von VINES, Annals of Botany **16**, **17** und OPPENHEIMER, Die Fermente 1900.

3) KÜHNE, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) **1**, H. 3; KLUG, Math. naturw. Ber. aus Ungarn 18, 1902; LEVENE, Amer. Journ. of Physiol. **5**; MAYS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; VERNON, Journ. of. Physiol. **28** u. **29**; BIERNACKI, Zeitschr. f. Biologie **28**; SCHWARZSCHILD, HOFMEISTERS Beitr. **4**.

4) PFLÜGERS Arch. **10**.

Die *Wirkung des Trypsins auf Eiweiss* ist am leichtesten bei Anwendung von Faserstoff zu demonstrieren. Von diesem Eiweisskörper werden nämlich bei 37—40° C sehr bedeutende Mengen schon von äusserst wenig Trypsin gelöst. Hierbei ist es jedoch nötig, stets eine Kontrolleprobe mit Fibrin allein, mit oder ohne Alkalizusatz, zu machen. Das Fibrin wird von dem Trypsin ohne Fäulniserscheinungen gelöst; die Flüssigkeit riecht nicht unangenehm, etwa nach Bouillon. Um die Fäulnis vollständig auszuschliessen, muss man jedoch der Flüssigkeit etwas Thymol, Chloroform oder Toluol zusetzen. Die Trypsinverdauung unterscheidet sich, abgesehen von Verschiedenheiten bezüglich der Verdauungsprodukte, wesentlich von der Pepsinverdauung dadurch, dass jene vorzüglich bei neutraler oder alkalischer Reaktion, dagegen nicht bei den für die Pepsinverdauung günstigen Säuregraden 1—2 p. m. HCl von statten geht, und weiter dadurch, dass das Eiweiss bei der Trypsinverdauung ohne vorheriges Aufquellen gelöst oder gleichsam angefressen wird.

Wirkung des Trypsins auf Eiweiss

Da das Trypsin nicht bloss Eiweiss, sondern auch andere Proteinsubstanzen, wie den Leim, verdaut, kann man zum Nachweis des Trypsins auch Leim verwenden. Die Verflüssigung von gehörig desinfizierter Gelatine nach dem Verfahren von FERMI[1]) ist deshalb auch ein sehr empfindliches Reagens auf Trypsin und tryptische Enzyme.

Auf die *Geschwindigkeit der Trypsinverdauung* üben mehrere Umstände einen merkbaren Einfluss aus. Mit zunehmendem *Enzymgehalt* wird, wenigstens zu einem gewissen Grade, die Verdauung beschleunigt, und dasselbe gilt von zunehmender *Temperatur*, wenigstens bis etwa + 40° C, wobei das Eiweiss sehr rasch von dem Trypsin gelöst wird. Die *Reaktion* ist auch von grossem Einfluss. Das Trypsin wirkt kräftig bei neutraler, aber noch besser bei alkalischer Reaktion und gewöhnlich am besten bei einem Gehalte von 3—4 p. m. Na_2CO_3, wobei indessen die Beschaffenheit des Eiweisses auch von Bedeutung ist. Die Wirkung des Alkalis hängt von der Anzahl der Hydroxylionen ab (DIETZE, KANITZ), und nach KANITZ[2]) verläuft die Verdauung am besten in solchen Lösungen, welche in bezug auf Hydroxylionen $^1/_{70}$—$^1/_{200}$ normal sind. Freie Mineralsäuren, selbst in sehr kleinen Mengen, können die Verdauung gänzlich hemmen. Ist die Säure dagegen nicht wirklich frei, sondern an Eiweiss gebunden, so kann die Verdauung, wenn diese Säureverbindung nicht in grösserer Menge vorhanden ist, rasch von statten gehen (CHITTENDEN und CUMMINS). Organische Säuren wirken weniger störend, und bei einem Gehalte von 0,2 p. m. Milchsäure bei gleichzeitiger Anwesenheit von Galle und Kochsalz kann die Verdauung nach LINDBERGER sogar rascher als in einer schwach alkalischen Flüssigkeit verlaufen. Die Behauptung von RACHFORD und SOUTHGATE, dass die Galle die schädliche Wirkung der Salzsäure aufheben kann und dass ein Gemenge von Pankreassaft, Galle und Salzsäure sogar besser als ein neutrales Pankreas-

Wirkung verschiedener Umstände auf die Trypsinverdauung.

1) Arch. f. Hygiene **12**.
2) KANITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**, wo auch DIETZE zitiert ist.

saftgemenge verdaut, haben CHITTENDEN und ALBRO dagegen nicht bestätigen können. Dass aber die Galle überhaupt günstig auf die Trypsinverdauung einwirkt, ist von vielen Forschern, in neuerer Zeit von BRUNO, ZUNTZ und USSOW[1]) gezeigt worden. Die Kohlensäure wirkt nach SCHIERBECK[2]) bei saurer Reaktion hemmend, in einer alkalischen Flüssigkeit dagegen fördernd auf die Trypsinverdauung ein. *Fremde Stoffe* können teils, wie z. B. Borax und Cyankalium, fördernd und teils, wie Quecksilber, Eisen- und viele andere Salze (CHITTENDEN und CUMMINS) oder wie Salicylsäure in grösserer Menge, störend wirken. Die *Beschaffenheit des Eiweisses* ist auch von Bedeutung. Ungekochtes Fibrin wird im Verhältnis zu den meisten anderen Eiweissstoffen so ausserordentlich rasch gelöst, dass die Verdauungsversuche mit rohem Fibrin fast eine unrichtige Vorstellung von der Fähigkeit des Trypsins, geronnene Eiweisskörper im allgemeinen zu lösen, geben. Gekochtes Fibrin wird viel schwerer verdaut und erfordert auch einen höheren Alkalescenzgrad; 8 p. m. Na_2CO_3 ist nach VERNON[3]) das Optmium. Die *Anhäufung von Verdauungsprodukten* wirkt hemmend auf die Trypsinverdauung.

Trypsinverdauung.

Die *Produkte der Trypsinverdauung.* Bei der Verdauung von ungekochtem Fibrin kann als Zwischenprodukt ein bei + 55 à 60° C gerinnendes Globulin erhalten werden (HERRMANN)[4]). Sonst entstehen aus dem Fibrin, wie aus anderen Eiweissstoffen, die schon im Kapitel 2 erwähnten Produkte. Bei der Trypsinverdauung kann die Spaltung so weit gehen, dass die Biuretreaktion aus dem Gemenge verschwindet. Dies bedeutet, wie E. FISCHER und ABDERHALDEN zeigten, jedoch nicht eine vollständige Spaltung des Eiweissmoleküles in Mono- und Diaminosäuren etc., indem nämlich hierbei, neben solchen Säuren, als Zwischenglieder zwischen Peptonen und den Endprodukten auch polypeptidartige Stoffe entstehen. Diese Stoffe, welche der Trypsinwirkung lange Zeit widerstehen, enthalten die Pyrrolidinkarbonsäure- und Phenylalaningruppen des Eiweisses, liefern aber auch andere Monoaminosäuren, wie Leucin, Alanin, Glutaminsäure und Asparaginsäure. Bei der Trypsinverdauung wird ferner nicht mehr Ammoniakstickstoff als durch Hydrolyse mit Säuern abgespalten (MOCHIZUKI), was ein Unterschied zwischen Trypsin und autolytischen Enzymen ist. Zu den oben genannten Verdauungsprodukten kommen bei der Selbstverdauung der Drüse noch andere, wie das Oxyphenyläthylamin (EMERSON), welches wahrscheinlich unter fermentativer CO_2-Abspaltung aus dem Tyrosin entsteht, das Uracil (LEVENE), welches von den Nukleinstoffen stammt, die Purinbasen und

Produkte der Trypsinverdauung.

1) CHITTENDEN u. CUMMINS, Studies from the Laborat. of Yale College New Haven 1885 **1**, S. 100; LINDBERGER, MALYS Jahresber. **13**; RACHFORD u. SOUTHGATE, Medical Record **48**, 1895; CHITTENDEN u. ALBRO, Americ. Journal of Physiol. **1**, 1898; RACHFORD, Journal of Physiol. **25**; BRUNO l. c.; ZUNTZ u. USSOW, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.

2) Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

3) Journ. of Physiol. **28**.

4) HERRMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

das Cholin, welches aus dem Lecithin entsteht (KUTSCHER und LOHMANN [1]). Bei nicht ganz ausgeschlossener Fäulnis treten noch andere Stoffe auf, die erst später im Zusammenhange mit den Fäulnisvorgängen im Darme näher besprochen werden können.

Die Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe. Die *Nukleoproteide* und *Nukleine* werden von Trypsin insoweit verdaut, dass die Eiweisskomponente von der Nukleinsäure getrennt und verdaut wird. Die Nukleinsäuren können allerdings auch etwas verändert werden (ARAKI); eine Spaltung derselben unter Abscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen scheint jedoch nach IWANOFF [2]) nicht durch das Trypsin zu stande kommen. Der *Leim* wird von dem Pankreassafte gelöst und verdaut. Eine Spaltung unter Abscheidung von Glykokoll und Leucin soll hierbei jedoch nicht (KÜHNE und EWALD) oder jedenfalls nur in sehr geringem Umfange stattfinden (REICH-HERZBERGE) [3]). Wirkung auf Nukleine. und Leim.

Die Leimgebende Substanz des Bindegewebes wird nicht direkt, sondern erst wenn sie zuvor in Säuren gequollen oder durch Wasser von + 70° C zum Schrumpfen gebracht worden, von dem Trypsin gelöst. Bei der Einwirkung des Trypsins auf hyalinen *Knorpel* lösen sich die Zellen und die Kerne bleiben zurück. Die Grundsubstanz erweicht und zeigt ein undeutlich konturiertes Netzwerk von kollagener Substanz (KÜHNE und EWALD). Die *elastische Substanz*, die *strukturlosen Membrane* und die *Membran der Fettzellen* werden ebenfalls gelöst. *Parenchymatöse Organe*, wie die Leber und die Muskeln, werden bis auf Kernreste, Bindegewebe, Fettkörnchen und Reste des Nervengewebes gelöst. Sind die Muskeln gekocht, so wird das Bindegewebe ebenfalls gelöst. *Mucin* wird gelöst und gespalten; auf *Chitin* und *Hornsubstanz* scheint das Trypsin dagegen ohne Wirkung zu sein. *Oxyhämoglobin* wird von dem Trypsin unter Abspaltung von Hämatin zersetzt. Auf Fett und Kohlehydrate wirkt das Trypsin nicht. Wirkung des Trypsins auf andere Stoffe.

Über die Einwirkung des Trypsins auf einfach gebaute, ihrer Konstitution nach bekannte Körper, wie Säureamide und mehrere die Biuretreaktion gebende Substanzen liegen Untersuchungen von GULEWITSCH, GONNERMANN, SCHWARZSCHILD [4]), E. FISCHER und BERGELL [5]) vor. Eine unzweifelhafte spaltende Wirkung wurde zuerst für die CURTIUSsche Biuretbase von SCHWARZSCHILD beobachtet. Er fand nämlich, dass diese Base, welche er als Hexaglycylglycinäthylester auffasst, von dem Trypsin unter Abspaltung von Glykokoll zersetzt wird. FISCHER und BERGELL fanden die β-Naphthalinsulfoderivate von Glycyl- Wirkung des Trypsins auf Peptide.

1) FISCHER u. ABDERHALDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39; MOCHIZUKI, HOFMEISTERS Beitr. 1; EMERSON, ebenda 1; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 37; KUTSCHER u. LOHMANN, ebenda 39.

2) IWANOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 39 (wo man die Literatur findet).

3) KÜHNE u. EWALD, Verh. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg (N. F.) 1; REICH-HERZBERGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 34.

4) HOFMEISTERS Beitr. 4, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind.

5) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36.

δ.-alanin und δ. Alanyl-Glycin sehr resistent gegen Trypsin, während die Naphthalinsulfo- und Karbäthoxylderivate des Glycyl-Tyrosins leicht unter Abspaltung von Tyrosin zerlegt wurden. Bei der Einwirkung von Trypsin auf inaktives Karbäthoxyl-δ-l-Leucin verlief die Wirkung asymmetrisch. Sie betraf nämlich vorzugsweise die eine Hälfte des Razemkörpers, und es wurde l-Leucin abgespaltet. Die Hydrolyse der Dipeptide und ihrer Derivate ist also von mehreren Faktoren, wie von der Natur der Aminosäuren, ihrem sterischen Bau u. a. abhängig.

Pankreas-lab. **Pankreaslab** ist ein in der Drüse und im Safte gefundenes Enzym, welches neutrale oder alkalische Milch zum Gerinnen bringt (KÜHNE und ROBERTS u. a.). Dieses Enzym ist nicht mit Trypsin identisch und das Optimum seiner Wirkung liegt nach VERNON bei 60 bis 65° C. Nach HALLIBURTON und BRODIE[1]) wird das Kasein durch den Pankreassaft des Hundes in „pancreatic Casein" übergeführt, eine Substanz, die in bezug auf Löslichkeit gewissermassen zwischen Kasein und Parakasein (vgl. Kap. 14) steht und durch Lab in letzteres übergeführt wird. Weitere Untersuchungen über die Wirkung dieses Enzyms auf Milch und namentlich auf reine Kaseinlösungen sind jedoch erwünscht.

Die Fähigkeit des Pankreassaftes, Plasteinniederschläge zu geben, ist ebensowenig wie die des Magensaftes und anderer Enzymlösungen aufgeklärt worden.

Pankreas-steine. **Pankreassteine.** Die von BALDONI[2]) untersuchten Konkremente aus einer cystischen Erweiterung des Ductus Wirsungianus eines Mannes enthielten in 1000 Teilen: Wasser 34,4, Asche 126,7, Albuminsubstanzen 34,9, freie Fettsäuren 133, Neutralfette 124, Cholesterin 70,9, Seifen und Pigmente 499,1.

Ausser den nun im Zusammenhange mit dem Pankreassafte abgehandelten Enzymen enthält die Drüse auch andere, unter welchen die nach STOKLASA und seinen Mitarbeitern in Organen und Geweben überhaupt vorkommenden, wie Zymase den Zucker unter Alkoholgärung zersetzenden Enzyme zu nennen sind. Nach ŠIMACEK[3]) sollen in dem Pankreas die Glykolyse durch Alkoholgärung und die Hydrolyse der Disaccharide zu einer spezifischen Gesamtwirkung vereinigt sein, und er hat aus dem zellenfreien Presssafte mit Alkohol und Äther Niederschläge erzeugt, welche ohne Bakterienwirkung beide Wirkungen entfalten sollen. In diesem Zusammenhange ist ferner daran zu erinnern, dass man nach O. COHNHEIM nicht aus der Pankreasdrüse allein, wohl aber aus einem Gemenge von Muskel und Pankreas eine kräftig glykolytisch wirkende, zellenfreie Flüssigkeit gewinnen kann.

Glykolytische Enzyme.

V. Die chemischen Vorgänge im Darme.

Die Wirkungen, welche einem jeden Verdauungssekrete an sich zukommen, können unter Umständen durch Beimengung von anderen Verdauungsflüssigkeiten aus verschiedenen Gründen, zum Teil auch durch die Wirkung der Enzyme aufeinander[5]), wesentlich verändert werden. Hierzu kommt noch, dass

1) KÜHNE u. ROBERTS, MALYS Jahresber. **9**; vergl. auch EDKINS, Journ. of Physiol. **12** (Literaturangaben); HALLIBURTON u. BRODIE, ebenda **20**; VERNON, ebenda **27**.

2) MALYS Jahresber. **29**, S. 353.

3) STOKLOSA vergl. Fussnote 1, S. 10; ŠIMACEK, Zentralbl. f. Physiol. **17**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

5) Vergl. WROBLEWSKI und Mitarbeiter, HOFMEISTERS Beitr. **1**.

den in den Darm sich ergiessenden Verdauungsflüssigkeiten noch eine andere Flüssigkeit, die Galle, sich beimengt. Es ist also im voraus zu erwarten, dass das Zusammenwirken dieser sämtlichen Flüssigkeiten die im Darme verlaufenden chemischen Vorgänge komplizieren wird.

Da die Säure des Magensaftes auf das Ptyalin zerstörend wirkt, dürfte wohl dieses Enzym, selbst nachdem die Säure des Magensaftes im Darme neutralisiert worden, keine weitere diastatische Wirkung entfalten können. Die Galle hat wenigstens bei einigen Tieren eine schwach diastatische Wirkung, die wohl an und für sich von keiner wesentlichen Bedeutung sein dürfte, die aber jedoch zeigt, dass die Galle nicht einen hinderlichen, sondern eher einen förderlichen Einfluss auf die energische, diastatische Wirkung des Pankreassaftes ausübt. Es haben in der Tat auch MARTIN, WILLIAMS, PAWLOW und BRUNO[1]) eine fördernde Wirkung der Galle auf die diastatische Wirkung von Pankreasinfusen beobachtet. Hierzu kommt noch die Wirkung der im Darme regelmäsig und in der Nahrung bisweilen vorkommenden organisierten Fermente, welche teils eine diastatische Wirkung entfalten und teils eine Milchsäure- und Buttersäuregärung hervorrufen können. Die aus der Stärke entstandene Maltose scheint im Darme in Glukose umgesetzt zu werden. Ebenso wird der Rohrzucker und wenigstens bei gewissen Tieren der Milchzucker im Darme invertiert[2]). Dass die Zellulose, besonders die feinere und zartere, im Darme zum Teil gelöst wird, ist unzweifelhaft; die Produkte, welche aus ihr entstehen, sind dagegen nicht genügend bekannt. Dass die Zellulose im Darme durch die Einwirkung von Mikroorganismen einer Gärung unter Bildung von Sumpfgas, Essigsäure und Buttersäure unterliegen kann, ist besonders von TAPPEINER gezeigt worden; dagegen weiss man aber nicht, wie gross der in dieser Weise zerfallende Teil der Zellulose ist[3]).

Verhalten der Kohlehydrate im Darme.

Verhalten der Kohlehydrate.

Die Galle hat, wie von MOORE und ROCKWOOD[4]) und dann insbesondere von PFLÜGER gezeigt wurde, in hohem Grade die Fähigkeit, Fettsäuren, namentlich Ölsäure, die selbst ein Lösungsmittel für andere Fettsäuren ist, zu lösen, und hierdurch wird sie, wie später näher auseinander gesetzt werden soll, von grosser Bedeutung für die Fettsreorption. Von grosser Bedeutung ist es ferner, dass die Galle nicht nur, wie oben angegeben, das Steapsinzymogen aktiviert, sondern auch, wie zuerst NENCKI und RACHFORD[5]) gezeigt haben, die fettspaltende Wirkung des Steapsins befördert. Die hierbei freigewordenen Fettsäuren können

Wirkung der Galle.

1) MARTIN u. WILLIAMS, Proceed. of Roy. Soc. **45** u. **48**; BRUNO, Fussnote 1, S. 327.

2) Vergl. Fussnote 3, S. 319.

3) Über die Verdauung der Zellulose vergl. man HENNEBERG u. STOHMANN, Zeitschr. f. Biologie **21**, S. 613; V. KNIERIEM, ebenda S. 67; V. HOFMEISTER, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilkunde **11**; WEISKE, Zeitschr. f. Biologie **22**, S. 373; TAPPEINER, ebenda **20** u. **24**; MALLÈVRE, PFLÜGERS Arch. **49**; OMELIANSKY, Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg **7**; E. MÜLLER, PFLÜGERS Arch. **83**.

4) Proceed of Roy Soc. **60** und Journ. of Physiol. **21**. Bezüglich der Arbeiten PFLÜGERS vergl. man Abschnitt Resorption.

5) NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**; RACHFORD, Journ. of Physiol. **12**.

mit dem Alkali des Darm- und Pankreassaftes und der Galle zu Seifen sich verbinden, welche, wie man annimmt, für die Emulgierung des Fettes von grosser Bedeutung sind.

Setzt man einer Sodalösung von etwa 1—3 p. m. Na_2CO_3 reines, wirklich neutrales Olivenöl in nicht zu grosser Menge zu, so erhält man erst bei kräftigem Schütteln eine, nicht dauerhafte Emulsion. Setzt man dagegen zu einer anderen, gleich grossen Quantität derselben Sodalösung dieselbe Menge von gewöhnlichem käuflichem Olivenöl (welches stets freie Fettsäuren enthält), so braucht man nur das Gefäss vorsichtig umzustülpen, so dass die beiden Flüssigkeiten gemischt werden, um sogleich eine, von einer äusserst feinen und dauerhaften Emulsion milchähnliche Flüssigkeit zu erhalten. Die freien Fettsäuren des stets etwas ranzigen, käuflichen Öles verbinden sich mit dem Alkali zu Seifen, welche ihrerseits die Emulgierung bewirken (BRÜCKE, GAD, LOEWENTHAL[1]). Diese emulgierende Wirkung der durch den Pankreassaft abgespaltenen Fettsäuren kann durch das regelmässige Vorkommen von freien Fettsäuren in der Nahrung wie auch durch Abspaltung von fetten Säuren aus Neutralfett im Magen (vergl. S. 307) unterstützt werden.

Emulgierung des Fettes.

Die Galle kann zwar bei künstlichen Verdauungsversuchen die Pepsinverdauung vollständig verhindern, indem sie dem Aufquellen des Eiweisses hinderlich ist. Ein Eindringen von Galle in den Magen während der Verdauung scheint dagegen, wie mehrere Forscher, namentlich ODDI und DASTRE[2], gezeigt haben, zu keinerlei Störungen Veranlassung zu geben. Die Galle hat bei neutraler oder alkalischer Reaktion keine nennenswerte lösende Wirkung auf das Eiweiss, aber dennoch kann sie auf die Eiweissverdauung im Darme Einfluss üben. Der saure, eiweissreiche Mageninhalt gibt nämlich mit der Galle einen Niederschlag von Eiweiss und Gallensäuren. Dieser Niederschlag reisst das Pepsin teilweise mit, und hierdurch, wie auch durch die teilweise oder vollständige Neutralisation der Säure des Magensaftes durch das Alkali der Galle und des Pankreassaftes, kann die Pepsinverdauung im Darme nicht weiter von statten gehen. Dagegen stört die Galle hierdurch nicht die Eiweissverdauung mittelst des Pankreassaftes im Darme. Die Wirkung dieses Verdauungssekretes wird nämlich, wie oben genannt, von der Galle nicht gestört, selbst nicht bei einer von organischen Säuren herrührenden schwach sauren Reaktion; im Gegenteil wird die Wirkung des Trypsins durch die Galle unterstützt. Der gallehaltige, schwach saure Darminhalt von während der Verdauung getöteten Hunden zeigt in der Tat auch regelmässig eine kräftig verdauende Wirkung auf Eiweiss.

Wirkung der Galle auf die Eiweissverdauung.

Der beim Zusammentreffen des sauren Mageninhaltes mit der Galle entstehende Niederschlag löst sich wieder leicht — zum Teil schon bei saurer Reaktion — in einem Überschuss von Galle, wie auch in dem bei der Neu-

1) BRÜCKE, Wien. Sitzungsber. **61**, Abt. 2; GAD, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1878; LOEWENTHAL, ebenda 1897.

2) ODDI, Ref. in Zentralbl. f. Physiol. **1**, S. 312; DASTRE, Arch. de Physiol. (5) **2**, S. 316.

tralisation der Salzsäure des Magensaftes entstandenen NaCl auf. Es ist übrigens zweifelhaft, ob beim Menschen, bei welchem die Ausführungsgänge der Galle und des Pankreassaftes nebeneinander einmünden und bei welchem infolgedessen der saure Mageninhalt wahrscheinlich sogleich beim Zutritte der Galle zum grössten Teil neutralisiert wird, überhaupt eine Ausfällung von Eiweiss durch die Galle im Darme vorkommt.

Neben den in dem Vorigen besprochenen, durch Enzyme vermittelten Prozessen verlaufen jedoch in dem Darme auch Prozesse anderer Art, die von Mikroorganismen vermittelten Gärungs- und Fäulnisvorgänge. Diese verlaufen weniger intensiv in den oberen Teilen des Darmes, nehmen aber gegen den unteren Teil desselben an Intensität zu, um endlich in dem Dickdarme und Enddarme in dem Masse, wie das gärungsfähige Material verbraucht und das Wasser durch die Resorption entfernt wird, wieder an Stärke abzunehmen. In dem Dünndarme, wenigstens beim Menschen, kommen zwar Gärungs-, aber nur in geringem Grade Fäulnisprozesse vor. MACFADYEN, M. NENCKI und N. SIEBER[1]) haben einen Fall von Anus praeternaturalis beim Menschen untersucht, in welchem gerade das in das Cöcum einmündende Ende des Ileum exzidiert worden war, und sie konnten also den aus der Fistel ausfliessenden Inhalt, nachdem er der Einwirkung der ganzen Dünndarmschleimhaut unterworfen war, untersuchen. Der von Bilirubin gelb bis gelbbraun gefärbte Speisebrei reagierte sauer und hatte bei gemischter aber vorwiegend animalischer Kost einen Säuregrad, der, auf Essigsäure bezogen, als Mittel etwa 1 p. m. betrug. Der Inhalt war in der Regel fast geruchlos, von etwas brenzlichem und an flüchtige Fettsäuren erinnerndem, seltener von schwach fauligem, an Indol erinnerndem Geruch. Die wesentlichste Säure war Essigsäure, neben ihr kamen aber auch Gärungsmilchsäure und Paramilchsäure, flüchtige Fettsäuren, Bernsteinsäure und Gallensäuren vor. Koagulables Eiweiss, Peptone, Mucin, Dextrin, Zucker und Alkohol waren vorhanden. Leucin und Tyrosin konnten dagegen nicht aufgefunden werden.

Normaler Dünndarminhalt.

Gärungsvorgänge.

Nach den genannten Forschern wird im menschlichen Dünndarm das Eiweiss gar nicht oder ausnahmsweise in ganz geringer Menge durch Mikrobien zersetzt. Die im Dünndarm vorhandenen Mikrobien zersetzen vorzugsweise die Kohlehydrate unter Bildung von Äthylalkohol und den obengenannten organischen Säuren.

Weitere Untersuchungen von JAKOWSKY und von AD. SCHMIDT[2]) führten ebenfalls zu dem Schlusse, dass beim Menschen die Eiweissgärung hauptsächlich im Dickdarme stattfindet. Diese Eiweissfäulnis verläuft anders als die Pankreasverdauung. Die Zersetzung geht nämlich bei der Fäulnis bedeutend weiter und es entstehen eine Menge von Produkten, welche man durch die Untersuchungen zahlreicher Forscher, vor allem NENCKI, BAUMANN, BRIEGER, H. und E. SAL-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

2) JAKOWSKY, Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg 1; AD. SCHMIDT, Arch. f. Verdauungskr. 4.

KOWSKI und deren Schüler kennen gelernt hat. Die bei der Fäulnis von Eiweiss entstandenen Produkte sind (ausser *Albumosen*, *Peptonen*, *Aminosäuren* und *Ammoniak*) *Indol*, *Skatol*, *Parakresol*, *Phenol*, *Phenylpropionsäure* und *Phenylessigsäure*, ferner *Paraoxyphenylessigsäure* und *Hydroparakumarsäure* (neben Parakresol durch die Fäulnis von Tyrosin entstanden), *flüchtige fette Säuren*, *Kohlensäure*, *Wasserstoffgas*, *Sumpfgas*, *Methylmerkaptan* und *Schwefelwasserstoff*. Bei der Fäulnis von Leim entstehen weder Tyrosin noch Indol, wogegen *Glykokoll* dabei gebildet wird.

Übergang der Fäulnisprodukte in den Harn.

Von diesen Zersetzungsprodukten sind einige von besonderem Interesse ihres Verhaltens innerhalb des Organismus wegen, indem sie nämlich nach geschehener Resorption in den Harn übergehen. Einige, wie die Oxysäuren, gehen hierbei unverändert in den Harn über. Andere, wie die Phenole, gehen direkt und andere wiederum, wie Indol und Skatol, erst nach erfolgter Oxydation durch eine Synthese in Ätherschwefelsäuren über, welche mit dem Harne ausgeschieden werden (vergl. bezüglich der weiteren Details Kap. 15). Die Menge dieser Stoffe im Harne wechselt auch mit dem Umfange der Fäulnisvorgänge im Darme, wenigstens gilt dies von den Ätherschwefelsäuren. Mit stärkerer Fäulnis wächst ihre Menge im Harne, und umgekehrt können sie, wie BAUMANN, HARLEY und GOODBODY [1]) durch Experimente an Hunden gezeigt haben, wenn der Darm mit Arzneimitteln desinfiziert wird, aus dem Harne verschwinden oder der Menge nach vermindert werden.

Unter den nun genannten Fäulnisprodukten im Darme dürften hier die folgenden zwei, das Indol und das Skatol, des näheren besprochen werden müssen.

Indol, $C_8H_7N = C_6H_4\langle\begin{smallmatrix}CH\\NH\end{smallmatrix}\rangle CH$, und **Skatol** oder Methylindol, $C_9H_9N = C_6H_4\langle\begin{smallmatrix}C.CH_3\\NH\end{smallmatrix}\rangle CH$, sind zwei zu den Indigosubstanzen in naher

Indol und Skatol.

Beziehung stehende Stoffe, welche unter verschiedenen Bedingungen in wechselnden Mengen aus den Eiweissstoffen entstehen. Sie kommen regelmässig im Darmkanale des Menschen vor und gehen, wenigstens zum Teil, nach geschehener Oxydation zu Indoxyl, resp. Skatoxyl als die entsprechenden Ätherschwefelsäuren, aber auch als Glukuronsäuren in den Harn über.

Diese zwei Stoffe sind auf mehrfache Weise synthetisch dargestellt worden. Es könnnen beide aus Indigo, durch Reduktion desselben mit Zinn und Salzsäure und Erhitzen des Reduktionsproduktes mit Zinkstaub, gewonnen werden (BAYER) [2]). Das Indol entsteht auch aus dem Skatol beim Durchleiten desselben

---

1) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; HARLEY u. GOODBODY, Brit. Med. Journ. 1899.

2) Annal. d. Chem. u. Pharm. **140** u. Supplbd. **7**, S. 56; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **1**.

durch ein glühendes Rohr. In Wasser suspendiertes Indol wird von Ozon zum Teil zu Indigblau oxydiert (NENCKI)[1].

Indol und Skatol kristallisieren in glänzenden Blättchen, deren Schmelzpunkte bei + 52, bezw. 95° C liegen. Das Indol riecht eigentümlich exkrementähnlich, das Skatol hat einen intensiven fäkalen Geruch (das Skatol aus Indigo soll jedoch geruchlos sein). Beide Stoffe sind mit Wasserdämpfen leicht flüchtig, das Skatol jedoch leichter als das Indol. Aus dem wässerigen Destillate können beide mit Äther ausgeschüttelt werden. In siedendem Wasser ist das Skatol bedeutend schwerlöslicher. Beide sind in Alkohol leicht löslich. Beide geben mit Pikrinsäure eine in roten Nadeln kristallisierende Verbindung. Wird ein Gemenge von den zwei Pikraten mit Ammoniak destilliert, so gehen die beiden Stoffe unzersetzt über; destilliert man dagegen mit Natronlauge, so wird das Indol zersetzt, das Skatol nicht. Die wässerige Lösung des Indols gibt mit rauchender Salpetersäure eine rote Flüssigkeit und dann einen roten Niederschlag von Nitrosoindolnitrat (NENCKI)[1]. Man kann noch besser erst ein paar Tropfen Salpetersäure zufügen und dann tropfenweise eine 2 prozentige Lösung von Kaliumnitrit zusetzen (SALKOWSKI)[2]. Das Skatol gibt nicht diese Reaktion. Eine mit Salzsäure versetzte alkoholische Lösung von Indol färbt einen Fichtenspan kirschrot. Das Skatol gibt diese Reaktion nicht. Indol gibt mit Nitroprussidnatrium und Alkali eine tief rotviolette Farbe (LEGALS Reaktion). Beim Ansäuern mit Salzsäure oder Essigsäure wird die Farbe rein blau. Skatol verhält sich anders. Die alkalische Lösung ist gelb und wird nach dem Ansäuern mit Essigsäure und Sieden violett. In konzentrierter Salzsäure löst sich das Skatol mit violetter Farbe. Beim Erwärmen mit Schwefelsäure gibt Skatol eine prachtvoll purpurrote Färbung (CIAMICIAN und MAGNANINI)[3]. Eigenschaften und Reaktionen.

Die zum Nachweis und zur Reindarstellung von Indol und Skatol aus Exkrementen oder faulenden Gemengen übliche Methode ist in ihren Hauptzügen folgende. Man destilliert nach dem Ansäuern mit Essigsäure, versetzt das Destillat mit Alkali (um etwa gleichzeitig anwesende Phenole zu binden) und destilliert von neuem. Aus dem neuen, zweiten Destillate werden die beiden Stoffe mit Pikrinsäure nach Zusatz von Salzsäure ausgefällt. Die Pikratfällung wird dann mit Ammoniak destilliert. Aus dem Destillate werden die beiden Stoffe mit Äther wiederholt ausgeschüttelt und sämtliche Ätherauszüge verdunstet. Der, Indol und Skatol enthaltende Rückstand wird in sehr wenig absolutem Alkohol gelöst und mit 8—10 Volumen Wasser versetzt. Dabei wird das Skatol gefällt, das Indol dagegen nicht. Bezüglich des zur weiteren Trennung und Reinigung nötigen Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen. Darstellung und Nachweis von Indol und Skatol.

Die bei den Zersetzungsvorgängen im Darme entstehenden *Gase* werden im Verdauungskanale mit der mit Speichel und Speisen verschluckten atmosphärischen Luft gemischt. Da die Gasentwickelung bei der Zersetzung verschiedener Nährstoffe eine verschiedene ist, so muss das Gasgemenge nach ver-

[1]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 8, S. 727 und ebenda S. 722 u. 1517.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8, S. 447.
[3]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21, S. 1928.

schiedener Nahrung voraussichtlich eine verschiedenartige Zusammensetzung haben. Dies ist in der Tat auch der Fall. Von *Sauerstoff* finden sich in den Gedärmen höchstens Spuren, was zum Teil von bei den Gärungsprozessen entstandenen reduzierenden Substanzen, welche Sauerstoff binden können, und teils und wahrscheinlich hauptsächlich von einer Diffusion des Sauerstoffes durch die Gewebe der Darmwand herrühren dürfte. Dass diese Vorgänge zum grössten Teil schon im Magen stattfinden, dürfte aus dem oben (S. 309) über die Zusammensetzung der Magengase Gesagten ersichtlich sein. *Stickstoff* findet sich dagegen regelmässig im Darme und er dürfte wohl hauptsächlich von der verschluckten Luft herrühren. Die *Kohlensäure* stammt teils von dem Mageninhalte, teils von der Eiweissfäulnis, teils von einer Milch- und Buttersäuregärung der Kohlehydrate und teils von einem Freiwerden von Kohlensäure aus dem Alkalikarbonate des Pankreas- und Darmsaftes, bei deren Neutralisation durch die Salzsäure des Magensaftes und die bei der Gärung entstandenen organischen Säuren her. *Wasserstoff* kommt in grösster Menge nach Milchnahrung und in kleinster Menge bei reiner Fleischnahrung vor. Dieses Gas scheint zum grössten Teil bei der Buttersäuregärung der Kohlehydrate zu entstehen, obgleich es jedoch auch bei der Eiweissfäulnis unter Umständen in reichlicher Menge auftreten kann. Die Abstammung der im Darme normalerweise vorkommenden Spuren von *Methylmerkaptan* und *Schwefelwasserstoff* aus dem Eiweiss ist unzweifelhaft. Auch das *Sumpfgas* kann unzweifelhaft von der Eiweissfäulnis herrühren. Hierfür sprechen besonders die grossen Mengen, 26,45 p. c., Sumpfgas, welche von RUGE[1]) im Darme des Menschen nach Fleischkost gefunden wurden. Noch grössere Mengen von diesem Gase fand er jedoch nach einer Hülsenfrüchte enthaltenden Nahrung, was gut mit der Beobachtung stimmt, dass das Sumpfgas durch eine Gärung von Kohlehydraten, besonders aber von Zellulose (TAPPEINER)[2]) entstehen kann. Besonders bei den Pflanzenfressern dürfte wohl auch ein solcher Ursprung des Sumpfgases gewöhnlich sein. Ein kleiner Teil des Sumpfgases wie auch der Kohlensäure kann auch von einer Zersetzung des Lecithins herrühren (HASEBROEK)[3]).

Darmgase.

Einer Fäulnis im Darme unterliegen indessen nicht nur die Bestandteile der Nahrung, sondern auch die eiweisshaltigen Sekrete und die Galle. Unter den Bestandteilen der Galle werden dabei nicht nur die Farbstoffe — aus dem Bilirubin entstehen, wie man allgemein annimmt, Urobilin und braune Farbstoffe — sondern auch die Gallensäuren, vor allem die Taurocholsäure umgewandelt oder zersetzt. Die Glykocholsäure ist beständiger und sie findet sich deshalb bei einigen Tieren in den Exkrementen zum Teil unzersetzt wieder, während die Taurocholsäure der Zersetzung regelmässig so vollständig anheimfällt, dass sie in den Darmentleerungen gänzlich fehlt. Beim Fötus, in dessen

Zersetzung der Galle im Darme.

1) Wien. Sitzungsber. 44.
2) Zeitschr. f. Biologie 20 u. 24.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 12.

Verdauungskanal keine Fäulnisprozesse vorkommen, findet man dagegen im Darminhalte unzersetzte Gallensäuren und Gallenfarbstoffe. Die Umwandlung des Bilirubins zu Urobilin findet nach dem oben Angeführten beim Menschen regelmässig nicht im Dünn-, sondern im Dickdarme statt.

Dass die eiweissreichen Sekrete ebenfalls der Fäulnis anheimfallen, folgt daraus, dass die Fäulnis auch bei vollständigem Hungern fortbesteht. Bei seinen Beobachtungen an CETTI fand MÜLLER [1]), dass beim Hungern die Indikanausscheidung rasch abnahm und nach dem 3. Hungertage nicht mehr zu beobachten war, wogegen die Phenolausscheidung, welche erst herabging, so dass sie fast minimal wurde, von dem 5. Hungertage ab wieder anstieg und am 8. oder 9. Tage 3—7 mal so gross wie beim Menschen unter gewöhnlichen Verhältnissen war. Bei Hunden ist dagegen während des Hungerns die Indikanausscheidung bedeutend, die Phenolausscheidung dagegen minimal. Unter den im Darme faulenden Sekreten dürfte wohl hierbei der Pankreassaft, welcher sehr leicht in Fäulnis übergeht, den hervorragendsten Platz einnehmen.

Fäulnis der Sekrete im Darme.

Aus dem in dem Vorigen Gesagten ergibt sich, dass die bei der Fäulnis im Darme entstehenden Produkte zum Teil dieselben sind, welche bei der Verdauung entstehen. Insoferne als bei der Fäulnis solche Produkte wie Albumosen und Peptone und vielleicht auch gewisse Aminosäuren gebildet werden, kann also die Fäulnis zum Nutzen des Organismus wirksam sein. Man hat sogar in Frage gestellt (PASTEUR), ob die Verdauung überhaupt bei Abwesenheit von Mikroorganismen möglich sei. NUTTAL und THIERFELDER haben aber gezeigt, dass Meerschweinchen, die aus dem Uterus der Mutter durch Sectio caesarea herausgenommen wurden, in steriler Luft eine sterilisierte Nahrung (Milch oder Cakes) bei vollständigem Fehlen von Bakterien im Darmkanale gut verdauen und assimilieren konnten, wobei sie vollkommen normal gediehen und an Gewicht zunahmen. Dem gegenüber ist aber SCHOTTELIUS [2]) in Versuchen an Hühnchen zu anderen Resultaten gelangt. Die steril ausgebrüteten Tiere, in steril gehaltenen Räumen mit steriler Nahrung gefüttert, hatten immer Hunger, frassen reichlich, gingen aber in etwa der gleichen Zeit zu grunde, wie Tiere ohne Nahrung. Bei Zumengung in rechter Zeit von einer Bakterienart aus Hühnerfäces nahmen sie wieder an Gewicht zu und konnten sich erholen.

Bedeutung der Mikroorganismen.

Die Bakterienwirkung im Darmkanale ist also wenigstens für gewisse Fälle notwendig und sie kann überhaupt im Interesse des Organismus wirken. Diese Wirkung kann aber auch durch die Bildung von weiteren Spaltungsprodukten einen Verlust von wertvollem Material für den Organismus bedingen. Es ist darum von Wichtigkeit, dass die Fäulnis im Darme innerhalb gebührender Grenzen gehalten wird. Tötet man ein Tier, während die Verdauung im Darme im Gange ist, so hat der Inhalt der Dünndärme einen eigentümlichen, aber

Intensität der Darmfäulnis.

1) Berlin. klin. Wochenschr. 1887.

2) NUTTAL u. THIERFELDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **22**; SCHOTTELIUS, Arch. f. Hygiene **34** u. **42**.

nicht fauligen Geruch. Auch der Geruch des im Dickdarme befindlichen Inhaltes ist lange nicht so stinkend wie der einer faulenden Pankreasinfusion oder eines eiweissreichen, faulenden Gemenges. Schon hieraus kann man schliessen, dass die Fäulnis im Darme gewöhnlichenfalls lange nicht so intensiv wie ausserhalb des Organismus wird.

Unter physiologischen Verhältnissen scheint also dafür gesorgt zu sein, dass die Darmfäulnis nicht zu weit geht, und diejenigen Faktoren, die hier in Betracht kommen können, dürften verschiedener Art sein. Die Resorption ist unzweifelhaft von grosser Bedeutung, und es ist durch direkte Beobachtungen sichergestellt, dass die Fäulnis stärker zunimmt in dem Masse, wie die Resorption gehemmt ist und flüssige Massen in dem Darme sich anhäufen. Die Beschaffenheit der Nahrung übt auch einen unverkennbaren Einfluss aus, und es scheint, als ob eine grössere Menge von Kohlehydraten in der Nahrung der Fäulnis entgegenwirken würde (HIRSCHLER)[1]). Eine besonders starke fäulnishemmende Wirkung üben nach den Erfahrungen von PÖHL, BIERNACKI, ROVIGHI, WINTERNITZ, SCHMITZ u. a.[2]) auch Milch und Kefir aus. Diese Wirkung rührt nicht von dem Kasein her und sie dürfte hauptsächlich durch den Milchzucker, zum Teil auch durch die Milchsäure bedingt sein.

Fäulnishemmende Momente im Darme.

Eine besonders stark fäulnishemmende Wirkung hat man auch schon längst der Galle zuschreiben wollen. Diese antiputride Wirkung kommt jedoch nicht der neutralen oder schwach alkalischen Galle, welche selbst bald in Fäulnis übergeht, sondern den freien Gallensäuren, besonders der Taurocholsäure zu (MALY und EMICH, LINDBERGER)[3]). Dass die freien Gallensäuren eine stark fäulnishemmende Wirkung ausserhalb des Organismus ausüben können, unterliegt keinem Zweifel, und es dürfte deshalb auch schwierig sein, ihnen eine solche Wirkung in sauer reagierendem Darminhalt abzusprechen. Nichtsdestoweniger kann die antiputride Wirkung der Galle im Darme nach den Untersuchungen mehrerer Forscher (VOIT, RÖHMANN, HIRSCHLER, TERRAY, LANDAUER und ROSENBERG)[4]) nicht hoch angeschlagen werden.

Antiseptische Wirkung der Galle.

Um die Bedeutung der Galle für die Verdauung kennen zu lernen, hat man sie durch Anlegen von Gallenfisteln nach aussen abgeleitet (SCHWANN, BLONDLOT, BIDDER und SCHMIDT[5]) u. a.). Als Folgen eines solchen Eingriffes hat man regelmässig bei fetthaltiger Nahrung eine mangelhafte Resorption des Fettes und eine von dem grösseren Fettgehalte der Exkremente bedingte,

1) HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; ZIMNITZKI, ebenda **39** (Literatur).

2) SCHMITZ, ebenda **17**, S. 401, wo man auch ältere Literaturangaben findet, und **19**. Vergl. auch SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 467 und SEELIG, VIRCHOWS Arch. **146** (Literaturangaben).

3) MALY u. EMICH, Monatshefte f. Chem. **4**; LINDBERGER, Fussnote 1, S. 330.

4) VOIT, Beitr. zur Biologie, Jubiläumsschrift, Stuttgart (Cotta) 1882; RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. **29**; HIRSCHLER u. TERRAY, MALYS Jahresber. **26**; LANDAUER, Math. u. Naturw. Ber. aus Ungarn **15**; ROSENBERG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

5) SCHWANN, MÜLLERS Arch. f. Anat. u. Physiol. 1844; BLONDLOT, zit. nach BIDDER u. SCHMIDT, Verdauungssäfte etc., S. 98.

hellgraue oder blasse Farbe derselben beobachtet. Inwieweit sonstige Abweichungen von dem Normalen nach der Gallenfisteloperation auftreten oder nicht, hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Füttert man die Tiere mit Fleisch und Fett, so muss man gewöhnlich nach der Operation die Menge des Futters bedeutend vermehren, weil die Tiere sonst stark abmagern und sogar unter den Symptomen des Verhungerns zu grunde gehen. In diesem Falle werden auch die Exkremente regelmässig aashaft stinkend, was man früher als einen Beweis für die fäulnishemmende Wirkung der Galle angeführt hat. Die Abmagerung und das gesteigerte Nahrungsbedürfnis rühren selbstverständlich von der mangelhaften Resorption des Fettes her, dessen hoher Verbrennungswert hierbei wegfällt und durch Aufnahme von grösseren Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden muss. Vermehrt man die Menge des Eiweisses und des Fettes, so muss das letztere, welches ja nur sehr unvollständig resorbiert werden kann, in dem Darme sich anhäufen. Dieses Anhäufen des Fettes im Darme soll seinerseits die Einwirkung der Verdauungssäfte auf das Eiweiss erschweren und dieses letztere fällt nun in grösserer Menge als sonst der Fäulnis anheim. Hierdurch erklärt man das Auftreten von stinkenden Fäces, welche ihre blasse Farbe eigentlich nicht dem Mangel an Gallenfarbstoffen, sondern dem Reichtume an Fett zu verdanken haben sollen (RÖHMANN, VOIT). Füttert man dagegen die Tiere mit Fleisch und Kohlehydraten, so können sie sich ganz normal verhalten, und das Ableiten der Galle hat keine gesteigerte Fäulnis zur Folge. Die Kohlehydrate können nämlich ungehindert in so grossen Mengen resorbiert werden, dass sie das Fett der Nahrung ersetzen, und dies ist der Grund, warum die Tiere bei einer solchen Diät nicht abmagern. Da nun ferner bei dieser Nahrung die Fäulnis im Darme trotz der Abwesenheit der Galle nicht stärker als unter normalen Verhältnissen ist, sieht man hierin einen Beweis dafür, dass die Galle im Darme keine fäulnishemmende Wirkung ausübt

Verhalten der Gallenfisteltiere.

Gallenfisteltiere.

Gegen diese Schlussfolgerung könnte man einwenden, dass die Kohlehydrate an und für sich fäulnishemmend wirken und folglich sozusagen die fäulnishemmende Wirkung der Galle übernehmen könnten. Da es aber auch Fälle gibt, in welchen beim Gallenfistelhunde die Darmfäulnis bei ausschliesslicher Fleischnahrung nicht gesteigert wurde [1]), so steht es also fest, dass die Abwesenheit von Galle im Darme selbst bei fast kohlehydratfreier Nahrung nicht immer eine gesteigerte Fäulnis zur Folge hat.

Die Frage, wie die Fäulnisvorgänge im Darme unter physiologischen Verhältnissen innerhalb gebührender Grenzen gehalten werden, ist also noch nicht sicher zu beantworten. Dass in den oberen Teilen der Gedärme eine saure Reaktion und in den unteren die Resorption von Wasser dabei von Belang sind, lässt sich aber wohl nicht leugnen.

Darmfäulnis.

Dass eine saure Reaktion in dem Darme einen wesentlich hemmenden Einfluss auf die Fäulnisvorgänge ausübt, geht aus den zwischen dem Säure-

1) Vergl. HIRSCHLER u. TERRAY l. c.

grade des Magensaftes und der Darmfäulnis bestehenden Beziehungen hervor. Nachdem nämlich durch die Untersuchungen und Beobachtungen von KAST, STADELMANN, WASBUTZKI, BIERNACKI und MESTER das Auftreten einer gesteigerten Darmfäulnis bei verringertem Salzsäuregehalt des Magensaftes oder bei Mangel an Salzsäure festgestellt worden war, hat ferner SCHMITZ[1]) gezeigt, dass die beim Menschen durch Salzsäureeinnahme erzeugte Hyperacidität des Magensaftes umgekehrt die Darmfäulnis einschränken kann. Die Frage ist nur, ob die Reaktion im Dünndarme immer sauer und zwar so stark sauer ist, dass die Fäulnis hierdurch verhindert werden kann. In dieser Hinsicht ist erstens daran zu erinnern, dass der Darminhalt jedenfalls nicht von Salzsäure, sondern höchstens von organischen Säuren, sauren Salzen und freier Kohlensäure sauer ist. Es liegen über die Reaktion des Darminhaltes mehrere, einander z. T. widersprechende Angaben von MOORE und ROCKWOOD, MOORE und BERGIN, MATTHES und MARQUARDSEN, J. MUNK, NENCKI und ZALESKY, HEMMETER vor. Aus diesen Angaben kann man den Schluss ziehen, dass die Reaktion nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei derselben Art unter verschiedenen Bedingungen wechseln kann. Dass die Reaktion in vielen Fällen durch die Gegenwart von organischen Säuren sauer sein kann, ist nicht zu leugnen. Die Prüfung mit verschiedenen Indikatoren hat aber gezeigt, dass sie bisweilen in den oberen und noch öfter in den unteren Teilen nur durch saure Salze, wie $NaHCO_3$, und freie CO_2 sauer ist, und endlich, dass bei einigen Tieren der Darminhalt überall im Darme alkalisch sein kann. Wie unter solchen Verhältnissen die Fäulnis trotzdem ausbleibt, ist vorläufig unklar. Möglich ist es, wie BIENSTOCK[3]) annimmt, dass es um antagonistische Bakterienwirkungen sich handelt und dass die fäulnishemmenden Kohlehydrate, namentlich der Milchzucker, einen günstigen Nährboden für solche Bakterien bilden, welche die Fäulniserreger töten oder deren Entwickelung hemmen.

Säure und Darmfäulnis

Reaktion des Darminhaltes

Die **Exkremente.** Es ist einleuchtend, dass der Rückstand, welcher nach beendeter Verdauung und Resorption im Darme zurückbleibt, je nach der Art und Menge der Nahrung qualitativ und quantitativ ein verschiedener sein muss. Während die Menge der Exkremente beim Menschen bei gemischter Kost gewöhnlich 120—150 g, mit 30—37 g festen Stoffen, pro 24 Stunden beträgt, war nach VOIT[4]) dagegen bei einem Vegetarier ihre Menge 333 g mit 75 g festen Stoffen. Bei einseitiger Fleischnahrung sind die Exkremente spärlich, pechähnlich, fast schwarz gefärbt. Ein ähnliches Aussehen haben die spärlichen Exkremente beim Hungern. Eine reichliche Menge von gröberem Brot liefert eine reichliche Menge hellgefärbter Exkremente. Bei einem grösseren

Menge und Aussehen der Exkremente

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

2) MOORE u. ROCKWOOD, Journ. of Physiol. **21**; MOORE u. BERGIN, Amer. Journ. of Physiol. **3**; MATTHES u. MARQUARDSEN, MALYs Jahresber. **28**; MUNK, Zentralbl. f. Physiol. **16**; NENCKI u. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; HEMMETER, PFLÜGERs Arch. **81**.

3) Arch. f. Hygiene **39**.

4) Zeitschr. f. Biologie **25**, S. 264.

Fettgehalte nehmen sie ein helleres, tonfarbiges Aussehen an. Zu der normalen Farbe der Fäces scheinen die Zersetzungsprodukte der Gallenfarbstoffe nicht besonders stark beizutragen.

Die Bestandteile der Exkremente können verschiedener Art sein. Es kommen also in den Exkrementen verdauliche oder resorbierbare Bestandteile der Nahrung, wie Muskelfasern, Bindegewebe, Kaseinklümpchen, Stärkekörner und Fett vor, welche während des Aufenthaltes im Darmkanale die zur vollständigen Verdauung oder Resorption nötige Zeit nicht gefunden haben. Es enthalten die Exkremente ausserdem unverdauliche Stoffe, wie Pflanzenreste, Keratinsubstanzen u. a.; ferner Formelemente, von der Schleimhaut und den Drüsen stammend; Bestandteile der verschiedenen Sekrete, wie Mucin, Cholsäure, Dyslysin, Cholesterin (Koprosterin), Purinbasen und Enzyme; Mineralstoffe der Nahrung und der Sekrete und endlich Produkte der Fäulnis oder der Verdauung, wie Skatol, Indol, Purinbasen, flüchtige fette Säuren, Kalk- und Magnesiaseifen. Bisweilen kommen auch Parasiten verschiedener Art vor, und endlich enthalten die Exkremente in reichlicher Menge Mikroorganismen verschiedener Art. Bestandteile der Exkremente

Dass die Darmschleimhaut selbst durch ihr Sekret und die in reichlicher Menge abgestossenen Epithelzellen sehr wesentlich zur Bildung der Exkremente beiträgt, geht aus der zuerst von L. HERMANN gemachten, von anderen[1]) bestätigten Beobachtung hervor, dass in reingespülten, isolierten, vollständig geschlossenen Darmschlingen kotähnliche Massen sich ansammeln. Der menschliche Kot scheint übrigens nur zum geringeren Teil aus Nahrungsresten und grösstenteils oder, wie nach Fleisch- oder Milchnahrung, fast ausschliesslich aus Darmsekreten zu bestehen. Dementsprechend scheinen auch viele Nahrungsmittel eine grössere Menge Kot hauptsächlich dadurch zu erzeugen, dass sie eine reichlichere Sekretion hervorrufen[2]).

Die Reaktion der Exkremente ist sehr wechselnd, beim Menschen aber bei gemischter Kost regelmässig neutral oder schwach alkalisch. Die inneren Teile können allerdings sauer sein, während die an der Schleimhaut liegenden äusseren Schichten alkalisch reagieren. Bei Säuglingen soll die Reaktion bei Muttermilchnahrung regelmässig sauer sein. Der Geruch wird hauptsächlich von dem Skatol bedingt, welches zuerst von BRIEGER in Exkrementen gefunden wurde und nach ihnen seinen Namen erhalten hat. An dem Geruche haben auch Indol und andere Substanzen Teil. Die Farbe ist gewöhnlich heller oder dunkler braun und hängt vor allem von Menge und Natur der Nahrung ab. Medikamentöse Stoffe können den Fäces eine abnorme Farbe geben. Die Ex- Exkremente

[1]) HERMANN, PFLÜGERS Arch. 46. Vergl. ferner EHRENTHAL, ebenda 48; BERENSTEIN, ebenda 53; KLECKI, Zentralbl. f. Physiol. 7, S. 736 und F. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 29; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

[2]) Über die Beschaffenheit des Kotes nach verschiedener Nahrung vergl. man HAMMERL, KERMAUNER, MOELLER u. PRAUSNITZ in Zeitschr. f. Biologie 35 und PODA, MICKO, PRAUSNITZ u. MÜLLER, ebenda 39.

Reaktion u. Farbe der Exkremente

kremente werden also von Wismutsalzen schwarz, von Rhabarber gelb und von Kalomel grün. Diese letztgenannte Farbe erklärte man früher durch die Entstehung von ein wenig Schwefelquecksilber. Nunmehr erklärt man sie dagegen allgemein dadurch, dass das Kalomel die Darmfäulnis und die davon abhängige Zersetzung der Gallenfarbstoffe hemmt, so dass ein Teil des Gallenfarbstoffes als Biliverdin in die Fäces übergeht. Eine grüne Farbe der Exkremente bei Kindern soll ausserdem nach LESAGE teils von Biliverdin und teils von einem anderen, von einem Bacillus erzeugten Pigmente herrühren können. In den eigelben oder grüngelben Exkrementen der Säuglinge kann man Bilirubin nachweisen. Bei Erwachsenen dagegen scheint unter normalen Verhältnissen in den Exkrementen weder Bilirubin noch Biliverdin vorzukommen. Dagegen findet man das Sterkobilin (MASIUS und VANLAIR), welches mit dem Urobilin (JAFFÉ) identisch sein soll[1]). In pathologischen Fällen kann auch bei Erwachsenen Bilirubin in den Fäces vorkommen. Kristallisiert (als Hämatoidin) ist es in den Fäces sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen beobachtet worden.

Acholische Darmausleerungen.

Bei Abwesenheit von Galle (sogen. acholischen Darmentleerungen) haben die Exkremente, wie oben gesagt, eine von dem grossen Fettgehalte herrührende graue Farbe, welche jedoch auch wohl zum Teil von der Abwesenheit von Gallenfarbstoff herrühren dürfte. In diesen Fällen hat man auch in den Exkrementen eine reichliche Menge von Kristallen beobachtet, welche überwiegend aus Magnesiaseifen oder Natronseifen bestehen. Blutungen in den oberen Abschnitten des Verdauungskanales liefern, wenn sie nicht zu reichlich waren, von Hämatin schwarzbraune Exkremente.

Exkretin hat MARCET[2]) einen in Menschenexkrementen vorkommenden kristallisierenden Stoff genannt, welcher jedoch nach HOPPE-SEYLER vielleicht nichts anderes als unreines Cholesterin (Koprosterin?) ist. Exkretolinsäure hat MARCET einen ölähnlichen Stoff von exkrementiellem Geruche genannt.

In Anbetracht der sehr wechselnden Zusammensetzung der Exkremente sind quantitative Analysen derselben von geringem Interesse und sie können deshalb hier beiseite gelassen werden[3]).

Mekonium.

Das **Mekonium** oder Kindspech ist eine dunkel braungrüne, pechähnliche, meistens sauer reagierende Masse ohne stärkeren Geruch. Es enthält grüngefärbte Epithelzellen, Zelldetritus, zahlreiche Fettkörnchen und Cholesterintäfelchen. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen ist resp. 720—800 und 280—200 p. m. Unter den festen Stoffen hat man Mucin, Gallenfarbstoffe und Gallensäuren, Cholesterin, Fett, Seifen, Spuren von Enzymen, Calcium- und Magnesiumphosphat gefunden. Zucker und Milchsäure, lösliche Eiweissstoffe und Peptone wie auch Leucin und Tyrosin und die sonst im Darme vorkommenden Fäulnisprodukte sollen darin fehlen. Das Mekonium kann unzer-

1) Vergl. Gallenfarbstoffe Kap. 8 und Urobilin Kap. 15.

2) Annal. de chim. et de phys. 59.

3) Hierüber, wie über die Fäces unter abnormen Verhältnissen, ihre Untersuchung und die hierher gehörende Literatur vergl. man AD. SCHMIDT und J. STRASSBURGER, Die Fäces des Menschen etc., Berlin 1901 u. 1902.

setzte Taurocholsäure, Bilirubin und Biliverdin enthalten, enthält aber kein Sterkobilin, was als ein Beweis für das Nichtvorhandensein von Fäulnisprozessen in dem Verdauungskanale des Fötus betrachtet wird.

In gerichtlich-chemischen Fällen handelt es sich bisweilen darum, zu entscheiden, ob Flecken auf Leinwand oder anderem Stoff von Mekonium herrühren oder nicht. Für einen solchen Fall hat man folgende Anhaltspunkte. Die von Mekonium herrührenden Flecken haben eine braungrüne Farbe und lösen sich leicht von dem Stoffe ab, welchen sie auf Grund der zähen Beschaffenheit des Mekoniums kaum durchnässen. Mit Wasser angefeuchtet, entwickeln sie keinen besonderen Geruch, beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure riechen sie dagegen etwas fäkal. Mit Wasser geben sie eine schleimige, grünlich gelbe Flüssigkeit mit braunen Flöckchen. Die Lösung gibt mit überschüssiger Essigsäure eine unlösliche Fällung von Mucin; beim Sieden gerinnt sie aber nicht. Der filtrierte, wässerige Auszug gibt die GMELINsche, aber noch besser die HUPPERTsche Reaktion auf Gallenfarbstoffe. Die mit überschüssiger Kalkmilch gefällte Flüssigkeit gibt ein fast entfärbtes Filtrat, welches nach der Konzentration eine recht schöne PETTENKOFERsche Reaktion geben kann. Nachweis des Mekoniums.

Der Darminhalt unter abnormen Verhältnissen muss immer Gegenstand nicht nur einer chemischen Analyse sondern auch einer Inspektion und einer mikroskopischen oder bakteriologischen Untersuchung werden. Aus diesem Grunde kann auch die Frage von der Beschaffenheit des Darminhaltes bei den verschiedenen Krankheiten hier nicht des Näheren abgehandelt werden [1]).

Anhang. Darmkonkremente.

Im Darme des Menschen oder der Fleischfresser kommen Konkremente weniger oft vor; bei den Pflanzenfressern dagegen sind sie gewöhnlicher. Fremde Stoffe oder unverdaute Reste der Nahrung können, wenn sie aus irgend einer Ursache im Darme längere Zeit zurückbleiben, mit Salzen, besonders mit Ammoniummagnesiumphosphat oder Magnesiumphosphat sich inkustrieren, und diese Salze stellen in der Tat auch oft den eigentlichen Hauptbestandteil der Konkremente dar. Beim Menschen kommen bisweilen rundliche oder ovale, gelbe, gelbgraue oder braungraue Konkremente von wechselnder Grösse vor, welche aus konzentrischen Schichten bestehen und welche hauptsächlich Ammoniummagnesiumphosphat und Calciumphosphat nebst ein wenig Fett oder Pigment enthalten. Der Kern ist gewöhnlich ein fremder Körper, z. B. Kerne von Steinobst, ein Knochenfragment oder ähnliches. In den Gegenden, in welchen Brot aus Haferkleie ein wichtiges Nahrungsmittel ist, findet man nicht selten im Dickdarm des Menschen Ballen, die den sogen. Haarballen ähnlich sind (vergl. unten). Solche Konkremente enthalten Calcium- und Magnesiumphosphat (gegen 70 p. c.), Haferkleie (15—18 p. c.), Seifen und Fett (etwa 10 p. c.). Konkremente, welche sehr viel (gegen 74 p. c.) Fett enthalten, kommen selten vor und ebenso sind Konkremente, die aus mit Phosphaten inkrustierten Fibringerinnseln, Sehnen oder Fleischstückchen bestehen, weniger gewöhnlich. Darmkonkremente bei Menschen.

Bei Tieren, besonders bei mit Kleie gefütterten Pferden, kommen Darmkonkremente öfter vor. Diese Konkremente, welche eine sehr bedeutende Grösse

1) Vergl. Fussnote 3, S. 344.

erreichen können, sind sehr hart und schwer (bis zu 8 Kilo) und bestehen zum grössten Teil aus konzentrischen Schichten von Ammoniummagnesiumphosphat.

Darmkonkremente bei Tieren.

Eine andere Art von Konkrementen, welche bei Pferden und Rindern vorkommen, besteht aus graugefärbten, oft sehr grossen aber verhältnismässig leichten Steinen, welche Pflanzenreste und Erdphosphate enthalten. Eine dritte Art von Darmsteinen sind endlich die bisweilen mehr zylindrischen, bisweilen sphärischen, glatten, glänzenden, an der Oberfläche braungefärbten, von zusammengefilzten Haaren und Pflanzenfasern bestehenden *Haarballen*. Zu dieser Gruppe gehören auch die sogenannten „Aegagropilae", welche angeblich von Antilope rupicapra stammen sollen, am öftesten aber wohl nichts anderes als Haarballen von Rindern sein dürften.

Zu den Darmkonkrementen gehören endlich auch die sogenannten *orientalischen Bezoarsteine*, welche wahrscheinlich aus dem Darmkanale von Capra Aegagrus und Antilope Dorcas stammen. Die Bezoarsteine können zweierlei Art sein. Die einen sind olivengrün, schwach glänzend mit konzentrischen Schichten. Beim Erhitzen schmelzen sie unter Entwickelung von aromatischen Dämpfen. Sie enthalten als Hauptbestandteil eine der Cholsäure verwandte Säure, die Lithofellinsäure, $C_{20}H_{36}O_4$, und daneben auch eine andere Gallensäure, die Lithobilinsäure. Die anderen dagegen sind fast schwarzbraun oder schwarzgrün, stark glänzend mit konzentrischen Schichten und schmelzen beim Erhitzen nicht. Sie enthalten als Hauptbestandteil die Ellagsäure, ein Derivat der Gallussäure von der Formel $C_{14}H_6O_8$, welches nach GRAEBE[1]) das Dilakton der Hexaoxybiphenyldikarbonsäure ist und mit einer Lösung von Eisenchlorid in Alkohol eine tiefblaue Farbe gibt. Diese letztgenannten Bezoarsteine stammen allem Anscheine nach von der Nahrung der Tiere her.

Bezoarsteine.

Ambra.

Die *Ambra* ist nach der allgemeinen Ansicht ein Darmkonkrement des Pottwales. Ihr Hauptbestandteil ist das Ambrain, welches eine stickstofffreie, dem Cholesterin vielleicht verwandte Substanz ist. Das Ambrain ist unlöslich in Wasser und wird von siedender Alkalilauge nicht verändert. In Alkohol, Äther und Ölen löst es sich.

VI. Die Resorption.

Die Aufgabe der Verdauung bestand zum Teil darin, die für den Organismus wertvollen Bestandteile der Nahrung von den wertlosen zu trennen und jene zu lösen oder überhaupt derart umzuwandeln, dass sie den Aufsaugungsvorgängen zugänglich werden. Bei einer Besprechung der Resorptionsvorgänge handelt es sich also hauptsächlich teils um die Form, in welcher die verschiedenen Nährstoffe zur Aufsaugung gelangen, teils um die Wege, welche die zu resorbierenden Stoffe einschlagen, und endlich um die Kräfte, welche bei diesen Prozessen wirksam sind.

---

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 36.

Das Eiweiss kann nicht nur als Albumosen und Peptone, sondern auch, wie die älteren Beobachtungen von BRÜCKE, BAUER und VOIT, EICHHORST, CZERNY und LATSCHENBERGER und die neueren von VOIT und FRIEDLÄNDER[1]) zeigen, als nicht peptonisiertes Eiweiss aus dem Darme aufgesaugt werden. In den Versuchen der letztgenannten zwei Forscher wurde zwar weder Kasein (als Milch) noch salzsaures Myosin oder Acidalbuminat (in saurer Lösung) aufgesaugt; dagegen wurden von Eiereiweiss und Serumalbumin etwa 21 und von Alkalialbuminat (in Alkali gelöst) 69 p. c. resorbiert. Auch die Eiweisskörper der Thymusdrüse (Nukleoproteide) sollen nach MOCHIZUKI[2]) nach Einführung in den Mastdarm gut resorbiert werden. Die Frage ist also nur die, inwieweit das Eiweiss überwiegend als Albumose, bezw. Pepton oder in anderer Form resorbiert wird. Resorption des Eiweisses.

Diese Frage kann man nicht sicher beantworten. Die hierüber von verschiedenen Forschern, SCHMIDT-MÜLHEIM (an Hunden), ELLENBERGER und HOFMEISTER (an Schweinen), EWALD und GUMLICH (an Menschen) gemachten Beobachtungen sind, wie zu erwarten war, einander widersprechend. Ein Teil der verdauten Produkte wird nämlich schon im Magen resorbiert, in welchem Organe nach SCHMIDT-MÜLHEIM die Aufsaugung der Verdauung ziemlich gleichen Schritt hält, und die gelösten Produkte verlassen mehr oder weniger rasch den Magen und gehen in den Darm über, wo sie einer weiteren Spaltung anheimfallen. Nach den neueren Untersuchungen von E. ZUNZ und REACH[3]) werden im Magen des Hundes überwiegend Albumosen und weniger reichlich entferntere Verdauungsprodukte gebildet. Die letzteren werden aber leichter als die Albumosen resorbiert, und daher rührt es, dass die Hauptmenge des im Magen gelösten Eiweisses aus Albumosen besteht. Resorption des Eiweisses.

Auf welchem Wege werden die Albumosen (und Peptone) resorbiert und den Geweben zugeführt? Der allgemein herrschenden Ansicht gemäss sollen sie nicht durch die Lymphgefässe, sondern durch die Darmkapillaren ins Blut gelangen, und diese Ansicht fusst wesentlich auf den folgenden zwei Verhältnissen. Bei vollkommener Absperrung des Chylus von der Blutbahn wird die Eiweissresorption aus dem Darme nicht beeinträchtigt (LUDWIG und SCHMIDT-MÜLHEIM), und nach einer eiweissreichen Mahlzeit wird der Eiweissgehalt des Chylus (beim Menschen) nicht merkbar gesteigert (MUNK und ROSENSTEIN). Es haben allerdings ASCHER und BARBÉRA[4]) über einen Versuch an einem Resorptionswege des Eiweisses.

1) BRÜCKE, Wien. Sitzungsber. 59; BAUER u. VOIT, Zeitschr. f. Biologie 5; EICHHORST, PFLÜGERS Arch. 4; CZERNY u. LATSCHENBERGER, VIRCHOWS Arch. 59; VOIT u. FRIEDLÄNDER, Zeitschr. f. Biologie 33.

2) MALYS Jahresber. 31, S. 517. Bezüglich der Resorption von Leim aus dem Darme vergl. man REACH, PFLÜGERS Arch. 86.

3) SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1879; ELLENBERGER u. HOFMEISTER, ebenda 1890; EWALD u. GUMLICH, Berlin. klin. Wochenschr. 1890; E. ZUNZ, HOFMEISTERS Beitr. 3; REACH, ebenda 5.

4) SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1877; MUNK u. ROSENSTEIN, VIRCHOWS Arch. 123; ASCHER u. BARBÉRA, Zentralbl. f. Physiol. 11, S. 403; MUNK, ebenda S. 585. Vergl. auch MENDEL, Amer. Journ. Physiol. 2.

Hunde berichtet, in welchem nach reichlicher Eiweissaufnahme der Eiweissgehalt der Lymphe ein wenig stieg. Dieser Versuch widerlegt aber, wie MUNK gezeigt hat, nicht die Ansicht, dass die Blutgefässe fast die ausschliesslichen Abzugswege des Eiweisses aus der Darmhöhle darstellen.

Resorption der Albumosen.

Nach einer eiweissreichen Mahlzeit findet man indessen regelmässig Albumosen (oder Peptone) weder im Blute noch im Chylus. Ebensowenig findet man sie im Harne, und die Abwesenheit dieser Stoffe im Blute nach der Verdauung lässt sich also nicht durch die Annahme erklären, dass sie, wie die subkutan injizierten oder direkt in das Blut eingeführten Albumosen (Peptone), rasch durch die Nieren eliminiert worden sind (PLÓSZ und GYERGYAI, HOFMEISTER, SCHMIDT-MÜLHEIM[1]). Man könnte nun daran denken, dass die bei der Verdauung gebildeten Albumosen (Peptone) in der Leber zurückgehalten werden, und dass hierin der Grund läge, warum man sie in dem Blute nicht findet. Auch diese Erklärung scheint indessen unhaltbar zu sein. NEUMEISTER hat das Pfortaderblut eines Kaninchens, in dessen Magen reichliche Mengen von Albumosen und Peptonen eingeführt worden, untersucht, ohne Spuren der fraglichen Stoffe darin zu finden.

Resorption des Peptons.

Andererseits hat er auch gezeigt, dass wenn man der Leber eines Hundes mit dem Pfortaderblute Pepton (Amphopepton) zuführt, dieses von der Leber nicht zurückgehalten wird. Zu ähnlichen Resultaten hinsichtlich der Bedeutung der Leber ist auch SHORE gelangt und er fand ferner, dass auch die Milz nicht das Pepton umzuwandeln vermag. Das Pepton scheint also als solches weder in die Blut- noch in die Chylusgefässe überzugehen, und diese Anschauung steht auch mit der folgenden Beobachtung von LUDWIG und SALVIOLI[2]) im Einklange. Die genannten Forscher brachten nämlich in eine doppelt abgebundene, herausgeschnittene Dünndarmschlinge, welche mittelst Durchleitens von defibriniertem Blute am Leben erhalten wurde, eine Peptonlösung hinein, und beobachteten dann, dass das Pepton zwar aus der Darmschlinge verschwand, dass aber in dem durchgeleiteten Blute kein Pepton sich vorfand.

Albumosen im Blute.

Zu dieser, der gang und gäbe Ansicht entsprechenden Darstellung ist jedoch zu bemerken, dass nach den Befunden von EMBDEN und KNOOP[3]) Albumosen bisweilen im Hundeblute vorkommen, ohne dass indessen ein bestimmter Zusammenhang zwischen ihrem Vorkommen und der Eiweissresorption im Darme bisher nachgewiesen worden ist. Ein solches Vorkommen von Albumosen im Blute steht übrigens nicht im Widerspruch zu der Annahme, dass die Hauptmengen der Albumosen nicht als solche aus dem Darme ins Blut übergehen.

Viele Beobachtungen sprechen also dafür, dass die Albumosen (und Pep-

1) PLÓSZ u. GYERGYAI, PFLÜGERS Arch. **10**; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; SCHMIDT-MÜLHEIM, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1880.

2) NEUMEISTER, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1889 und Zeitschr. f. Biologie **24**; SHORE, Journ. of Physiol. **11**; SALVIOLI, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1880, Supplbd.

3) HOFMEISTERS Beitr. **3**.

tone) schon im Darme oder in der Darmwand in irgend einer Weise umgewandelt werden, und in erster Linie hat man hierbei an eine Rückwandlung der Albumosen in Eiweiss gedacht.

Einige Forscher, v. OTT, NADINE POPOFF und JULIA BRINK[1]) sind der Ansicht, dass die Albumosen und Peptone der Magenverdauung noch vor ihrem Eintritt in die Wand des Verdauungskanales in Serumalbumin umgewandelt werden. Diese Umwandlung soll sowohl durch die Vermittelung der Epithelzellen wie auch durch die Lebenstätigkeit eines Pilzes, den JULIA BRINK Micrococcus restituens genannt hat, zu stande kommen. Für diese Ansicht sind indessen keine bindenden Beweise beigebracht worden. Regeneration des Eiweisses.

Besser begründet ist die Ansicht, dass die Umwandlung der Albumosen und Peptone erst nach deren Aufnahme in die Schleimhaut geschieht. Hierfür spricht die Beobachtung von HOFMEISTER[2]), dass die Magen- und die Darmwand die einzigen Körperteile sind, in welchen Albumosen (Peptone) während der Verdauung konstant vorkommen, und dass ferner die Albumose (Pepton) bei Körpertemperatur in der ausgeschnittenen, anscheinend noch lebenden Schleimhaut des Magens nach einiger Zeit verschwindet. Resorption des Peptons.

Dieses Verschwinden der Albumosen ist von HOFMEISTER als eine Umwandlung in gewöhnliches Eiweiss gedeutet worden. Für eine solche Umwandlung der Albumosen in der Magenschleimhaut hat GLAESSNER[3]) neue experimentelle Gründe angeführt, während die HOFMEISTER'sche Schule (EMBDEN und KNOOP) eine Regeneration von Peptonen zu koagulablem Eiweiss in der (überlebenden) Darmschleimhaut als unbewiesen betrachten. Rückbildung zu Eiweiss.

Nach HOFMEISTER sollen bei der Umwandlung der Albumosen und Peptone die Leukocyten, welche während der Verdauung vermehrt werden, eine wichtige Rolle spielen. Sie können nämlich einerseits die Albumosen (das Pepton) aufnehmen und das Transportmittel derselben im Blute sein, und andererseits können sie durch ihr Wachstum, ihre Neubildung und Vermehrung in inniger Beziehung zu der Umwandlung und Assimilation dieser Stoffe stehen. HEIDENHAIN dagegen, welcher gleichfalls eine Umwandlung des Peptons in der Schleimhaut als sichergestellt betrachtete, wollte indessen hauptsächlich auf grund einer vergleichenden Schätzung der Menge des resorbierten Peptons und der Leukocyten, den letzteren keine besonders grosse Bedeutung für die Resorption des Peptons beimessen. Er fand es am wahrscheinlichsten, dass die Rückverwandlung des Peptons in Eiweiss wenigstens zum Teil schon in der Epithelschicht stattfindet, eine Anschauung, welche durch die Untersuchungen von SHORE[4]) weiter erhärtet wurde. Leukocyten und Peptonresorption.

Infolge der Entdeckung des Erepsins durch COHNHEIM ist indessen die

1) v. OTT, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1883; POPOFF, Zeitschr. f. Biologie **25**; BRINCK, ebenda S. 453.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **6** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **19**, **20**, **22**.

3) HOFMEISTERS Beitr. **1**.

4) HEIDENHAIN, PFLÜGERS Arch. **43**; SHORE l. c.

Lehre von der Resorption des Eiweisses in ein neues Stadium getreten. Man neigt nämlich immermehr zu der Ansicht, dass die Albumosen und Peptone im Darme, bezw. in der Darmschleimhaut, in einfachere, die Biuretreaktion nicht mehr gebende Stoffe gespalten werden, aus denen dann das Eiweiss regeneriert wird. Ob man hierbei als das wirksamste Agens mit COHNHEIM das Erepsin oder mit SEEMANN und KUTSCHER das Trypsin betrachtet, scheint nur in zweiter Linie von Bedeutung zu sein, indem nämlich beide Enzyme auf die Albumosen und Peptone ähnlich spaltend wirken. Nach EMBDEN und KNOOP[1]) soll indessen bei gänzlicher Trypsinfreiheit die überlebende Darmwand ein Verschwinden der die Biuretreaktion gebenden Körper nicht bewirken können.

Bedeutung des Erepsins und Trypsins

Da, nach den Untersuchungen der HOFMEISTERschen Schule über die Pepsinverdauung und von FISCHER und ABDERHALDEN über die Trypsinverdauung (vergl. Kap. 2) ein Verschwinden der Biuretreaktion nicht mit einer Spaltung des Eiweisses in Aminosäuren gleichbedeutend ist, indem nämlich Peptoide oder Polypeptide auftreten, ist es augenblicklich nicht möglich zu sagen, in welchem Umfange das Eiweiss im Darmkanale zerfällt und wieweit also das letztere als Albumosen, bezw. Peptone, oder als einfachere Produkte resorbiert wird. Ebensowenig lässt sich, trotz der Fütterungsversuche von LOEWI[2]) mit Produkten der Pankreasselbstverdauung, etwas Sicheres über eine etwaige Eiweisssynthese aus den resorbierten, abiureten Produkten der Eiweissspaltung im Darmkanale sagen. Man darf übrigens nicht vergessen, dass nach den Untersuchungen von NENCKI und ZALESKI[3]) gerade während der Verdauung im Darmkanale reichliche Mengen Ammoniak gebildet werden, die aus den Spaltungsprodukten des Eiweisses stammen.

Resorption des Eiweisses.

Die Ausgiebigkeit der Eiweissresorption hängt wesentlich von der Art der eingeführten Nahrung ab, indem nämlich mit einigen Ausnahmen die Proteinsubstanzen aus animalischen Nahrungsmitteln vollständiger als aus den vegetabilischen resorbiert werden. Als Belege hierfür mögen folgende Beobachtungen angeführt werden. In seinen Versuchen über die Ausnutzung einiger Nahrungsmittel im Darmkanale des Menschen fand RUBNER bei ausschliesslich animalischer Kost bei Aufnahme von als Mittel 738—884 g gebratenem Fleisch oder 948 g Eier pro Tag einen Stickstoffverlust mit den Exkrementen, der nur 2,5—2,8 p. c. von dem gesamten, eingeführten Stickstoff betrug. Bei ausschliesslicher Milchnahrung war das Resultat etwas ungünstiger, indem nach Aufnahme von 4100 g Milch der Stickstoffverlust sogar auf 12 p. c. anstieg. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei vegetabilischer Nahrung, indem in den Versuchen von MEYER, RUBNER, HULTGREN und LANDERGREN bei Ernährungs-

Ausgiebigkeit der Eiweissresorption.

1) O. COHNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. 33, 35, 36; KUTSCHER u. SEEMANN, ebenda 34, 35; EMBDEN u. KNOOP l. c.

2) LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48. Vergl. auch HENDERSON u. DEAN, Amer. Journ. of Physiol. 9.

3) Arch. d. scienc. biolog. de St. Pétersbourg 4; SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25; NENCKI u. ZALESKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37.

versuchen mit verschiedenen Arten von Roggenbrot der Verlust an Stickstoff durch die Fäces 22—48 p. c. betrug. Zu ähnlichen Ergebnissen haben auch die Versuche mit einigen anderen vegetabilischen Nahrungsmitteln wie auch die Untersuchungen von SCHUSTER, T. CRAMER, MEINERT, MORI[1]) u. a. über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe bei gemischter Kost geführt. Mit Ausnahme von Reis, Weizenbrot und einigen sehr fein zerteilten vegetabilischen Nahrungsmitteln zeigt es sich, wie oben gesagt, im allgemeinen, dass der Stickstoffverlust durch die Exkremente mit einem reichlicheren Gehalte der Nahrung an vegetabilischen Nahrungsmitteln steigt.

Der Grund hierzu ist ein vielfacher. Der oft recht grosse Gehalt der vegetabilischen Nahrungsmittel an Zellulose erschwert die Resorption des Eiweisses. Der stärkere Reiz, den die vegetabilische Nahrung an sich und durch die bei den Gärungen im Darmkanale entstehenden organischen Säuren ausübt, regt eine stärkere peristaltische Bewegung an, durch welche der Darminhalt rascher als sonst durch den Darmkanal getrieben wird. Endlich kommt noch als wichtiger Grund hierzu der Umstand, dass ein Teil der stickstoffhaltigen pflanzlichen Proteinsubstanzen unverdaulich zu sein scheint.

Bei Besprechung der Funktion des Magens wurde hervorgehoben, dass nach Entfernung oder Ausschaltung dieses Organs eine hinreichend ausgiebige Verdauung und Resorption des Eiweisses noch bestehen kann. Es ist deshalb von Interesse, zu erfahren, wie die Verdauung und Resorption des Eiweisses nach der Ausrottung des zweiten und, wie man annimmt, wichtigsten eiweissverdauenden Organes, des Pankreas, sich verhält. In dieser Hinsicht liegen Beobachtungen an Tieren nach vollständiger oder partieller Exstirpation (MINKOWSKI und ABELMANN, SANDMEYER, V. HARLEY) wie nach Verödung der Drüse (ROSENBERG) und auch an Menschen bei Verschluss des Ductus pancreaticus (HARLEY, DEUCHER)[2]) vor. In diesen verschiedenen Fällen hat man so verschiedene Zahlen für die Ausnutzung des Eiweisses — zwischen 80 p. c. bei angeblich vollständigem Ausschluss des Pankreassaftes beim Menschen (DEUCHER) und 18 p. c. nach Exstirpation der Drüse beim Hunde (HARLEY) gefunden — dass man hieraus keine klare Vorstellung von dem Umfange und der Bedeutung der Trypsinverdauung im Darme gewinnen kann.

Bedeutung des Pankreas für die Eiweissresorption.

Die Kohlehydrate werden, wie es scheint, hauptsächlich als Monosaccharide aufgesaugt. Die Glukose, Lävulose und Galaktose werden wohl als solche resorbiert. Die zwei Disaccharide, der Rohrzucker und die Maltose, erliegen

1) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie 15; MEYER, ebenda 7; HULTGREN u. LANDERGREN, Nord. med. Arch. 21; SCHUSTER bei VOIT: Untersuch. d. Kost etc., S. 142; CRAMER, Zeitschrift f. physiol. Chem. 6; MEINERT, Über Massenernährung, Berlin 1885; KELLNER u. MORI, Zeitschr. f. Biologie 25.

2) ABELMANN, Über die Ausnützung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirp. etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1890, zit. nach MALYS Jahresber. 20; SANDMEYER, Zeitschr. f. Biologie 31; ROSENBERG, PFLÜGERS Arch. 70; HARLEY, Journ. of Pathol. and Bakteriol. 1895; DEUCHER, Korrespond. Blatt f. Schweiz. Ärzte 28.

dagegen in dem Darmkanale einer Inversion, durch welche Glukose und Lävulose gebildet werden. Der Milchzucker wird ebenfalls, wenigstens bei gewissen Tieren, zum Teil im Darme invertiert. Bei anderen erwachsenen Tieren wird er dagegen, wenn nicht durch Milchnahrung die Laktasebildung angeregt wird, im Darme nicht oder nur in geringem Umfange invertiert (VOIT und LUSK, WEINLAND, PORTIER, RÖHMANN und NAGANO), und er dürfte wohl folglich, insoferne als er nicht in Gärung übergeht oder, wie RÖHMANN und NAGANO[1]) annehmen, in unbekannter Weise in der Darmschleimhaut umgewandelt wird, bei diesen Tieren als solcher zur Resorption gelangen. Eine Resorption von nicht invertierten Kohlehydraten ist nämlich nicht ausgeschlossen, und nach den Beobachtungen von OTTO und v. MERING[2]) kann das Pfortaderblut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit neben Zucker auch dextrinähnliche Kohlehydrate enthalten. Ein Teil der Kohlehydrate fällt endlich im Darme einer Gärung anheim, durch welche Essigsäure, Milchsäure und andere Stoffe gebildet werden.

Resorption der Kohlehydrate.

Die verschiedenen Zuckerarten werden mit verschiedener Schnelligkeit resorbiert, die Resorption ist aber im allgemeinen eine sehr rasche. Diese Resorption ist in den oberen Abschnitten des Darmes eine raschere als in den unteren (RÖHMANN, LANNOIS und LÉPINE, RÖHMANN und NAGANO)[3]). Man ist ferner darüber ziemlich einig, dass die einfachen Zucker rascher als die Disaccharide gespalten werden, während über die Resorption der Disaccharide die Angaben etwas differieren (HÉDON, ALBERTONI, HÖBER, WAYMOUTH RIED, RÖHMANN und NAGANO). Dass der Milchzucker langsamer als die zwei anderen Disaccharide resorbiert wird, scheint jedoch nicht zu bezweifeln sein. Nach den umfassenden Untersuchungen von RÖHMANN und NAGANO wird Rohrzucker rascher als Maltose resorbiert. Nach NAGANO[4]) werden die Pentosen langsamer als die Hexosen aufgesaugt.

Resorption der Zuckerarten.

Beim Einführen von Stärke, selbst in bedeutend grossen Mengen, in den Darmkanal geht kein Zucker in den Harn über, was wohl daher rührt, dass in diesem Falle die Resorption und die Assimilation der langsamen Verzuckerung gleichen Schritt halten. Werden dagegen auf einmal grössere Zuckermengen eingenommen, so findet leicht eine Zuckerausscheidung durch den Harn statt, und man bezeichnet diese Zuckerausscheidung als alimentäre Glykosurie. In diesem Falle hält die Assimilation des Zuckers der Resorption desselben nicht gleichen Schritt, was daher rühren kann, dass die Leber und die übrigen Organe nicht die zur Fixierung oder Verwertung des Zuckers nötige Zeit finden. Zum Teil kann diese Glykosurie wohl auch daher rühren, dass bei Zufuhr von reichlicheren Zuckermengen der Zucker bei der Resorption nicht allein den ge-

Alimentäre Glykosurie.

1) VOIT u. LUSK, Zeitschr. f. Biologie **28**; RÖHMANN u. NAGANO, PFLÜGERS Arch. **95**, wo man die übrige Literatur findet.

2) OTTO, vergl. MALYS Jahresber. **17**; v. MERING, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1877.

3) LANNOIS et LÉPINE, Arch. de Physiol. (3) I; RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. **41**, vergl. sonst Fussnote 1.

4) Bezüglich der Literatur über Resorption der Zuckerarten vergl. Fussnote 1.

wöhnlichen Weg durch die Blutgefässe zur Leber (vergl. unten) einschlägt, sondern auch zum Teil mit Umgehung der Leber durch die Lymphgefässe in die Blutbahn gelangt.

Diejenige Zuckermenge, bis zu welcher man die Aufnahme steigern muss, damit alimentäre Glykosurie erfolge, gibt nach HOFMEISTER[1]) die Assimilationsgrenze für denselben Zucker an. Diese Grenze ist für verschiedene Zuckerarten eine verschiedene; sie wechselt aber für einen und denselben Zucker nicht nur bei verschiedenen Tieren, sondern auch für verschiedene Individuen derselben Art wie auch für dasselbe Individnum unter verschiedenen Umständen. Im allgemeinen dürfte man indessen, trotz der widersprechenden Angaben verschiedener Forscher, sagen können, dass bezüglich der gewöhnlichsten Zuckerarten, Glukose, Lävulose, Rohrzucker, Maltose und Milchzucker, die Assimilationsgrenze am höchsten für Glukose und Lävulose und am tiefsten für den Milchzucker liegt. Dass bei einem überreichen Gehalt an Zuckerarten in dem Darminhalte die Disaccharide die zur vollständigen Invertierung nötige Zeit nicht finden können, ist à priori anzunehmen und ist von RÖHMANN und NAGANO direkt erwiesen worden. Dementsprechend kann es nicht auffallen, dass man in Fällen von alimentärer Glykosurie mehrmals auch Disaccharide im Harne gefunden hat[2]). Assimilationsgrenze.

Bezüglich der Wege, auf welchen die Zuckerarten in den Blutstrom hineingelangen, weiss man durch die Untersuchungen von LUDWIG, v. MERING u. a., dass die Zuckerarten ebenso wie die wasserlöslichen Stoffe überhaupt gewöhnlichenfalls nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übertreten, sondern zum allergrössten Teil von dem Blute in den Kapillaren der Villi aufgenommen werden und auf diesem Wege in die Blutmasse hineingelangen. Diese an Tieren gewonnene Erfahrung ist auch für den Menschen durch die Beobachtungen von J. MUNK und ROSENSTEIN[3]) bestätigt worden. Resorptionswege.

Der Grund, warum der Zucker wie andere gelöste Stoffe nicht in nennenswerter Menge in die Chylusgefässe übergeht, ist nach HEIDENHAIN[4]) in den anatomischen Verhältnissen, in der Anordnung der Kapillaren dicht unter der Epithelschicht zu suchen. Gewöhnlichenfalls finden diese Kapillaren die zur Aufnahme des Wassers und der in ihm gelösten Stoffe nötige Zeit. Wenn aber auf einmal grössere Mengen von Flüssigkeit, z. B. von einer Zuckerlösung, in den Darm eingeführt werden, ist dies nicht mehr möglich und in diesem Falle geht auch ein Teil der gelösten Stoffe in die Chylusgefässe und den Ductus thoracicus über (GINSBERG und RÖHMANN)[5]).

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 25 u. 26.

2) Hinsichtlich der Literatur über den Übergang verschiedener Zuckerarten in den Harn kann auf den Aufsatz von C. VOIT über die Glykogenbildung in Zeitschr. f. Biologie, Bd. 28 und von F. VOIT, Fussnote 2, S. 249 verwiesen werden. Vergl. auch BLUMENTHAL, Zur Lehre von der Assimilationsgrenze der Zuckerarten, Inaug.-Dissert. 1903, Strassburg.

3) v. MERING, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1877; MUNK u. ROSENSTEIN l. c.

4) PFLÜGERS Arch. 43, Suppl.

5) GINSBERG, PFLÜGERS Arch. 44; RÖHMANN, ebenda 41.

Die Einführung von grösseren Zuckermengen auf einmal in den Darmkanal kann leicht zu Störungen mit diarrhöischen Darmentleerungen führen. Wenn man aber die Kohlehydrate in der Form von Stärke einführt, so können sehr grosse Mengen davon ohne Störungen resorbiert werden, und die Aufsaugung kann eine sehr vollständige sein. So fand z. B. RUBNER folgendes. Bei Aufnahme von 508—670 g Kohlehydrate, als Weizenbrot, pro Tag betrug der nicht resorbierte Anteil derselben nur 0,8—2,6 p. c. Für Erbsen in einer Menge von 357—588 g verzehrt, war der Verlust 3,6—7 p. c. und für Kartoffeln (718 g) 7,6 p. c. CONSTANTINIDI fand bei Aufnahme von 367—380 g Kohlehydrat, hauptsächlich als Kartoffeln, einen Verlust an Kohlehydraten von nur 0,4—0,7 p. c. In den Versuchen von RUBNER wie von HULTGREN und LANDERGREN [1]) mit Roggenbrot war die Ausnutzung der Kohlehydrate weniger vollständig, indem nämlich der Verlust in einigen Fällen sogar auf 10,4—10,9 p. c. stieg. Aus den bisherigen Erfahrungen folgt aber jedenfalls, dass der Mensch ohne Schwierigkeit mehr als 500 g Kohlehydrate pro Tag resorbieren kann.

Ausgiebigkeit der Resorption der Kohlehydrate.

Für die Verdauung und Resorption der Amylaceen betrachtet man allgemein das Pankreas als das wichtigste Organ, und es fragt sich also, wie die Resorption dieser Stoffe nach der Ausrottung des Pankreas sich verhält. Wie für die Resorption des Eiweisses, so haben auch die bisherigen Beobachtungen wechselnde Zahlen für die Resorption der Stärke ergeben. In einigen Fällen war die Resorption fast nicht, in anderen wiederum ziemlich beeinträchtigt, und bei pankreaslosen Hunden hat man sie sogar bis auf 50 p. c. der eingenommenen Stärkemenge herabgesetzt gefunden (ROSENBERG, CAVAZZANI)[2]).

Pankreas u. Resorption der Kohlehydrate.

Als die unvergleichlich wichtigste Form für die Resorption des Fettes betrachtete man früher allgemein die Emulsion. Eine solche findet man auch im Chylus nach Einführung nicht nur von Neutralfett, sondern auch von Fettsäuren in den Darm. Die Fettsäuren sind indessen nicht als solche in dem emulgierten Chylusfette enthalten. Durch Untersuchungen von J. MUNK, deren Richtigkeit später von anderen konstatiert wurde, ist es nämlich festgestellt worden, dass die Fettsäuren vor ihrem Übergange in den Chylus zum allergrössten Teil durch eine Synthese in Neutralfett übergeführt und als solche mit dem Chylusstrome dem Blute zugeführt werden. Diese Synthese scheint in der Schleimhaut zu verlaufen (MOORE)[3]).

Die Annahme, dass das Fett hauptsächlich als Emulsion resorbiert werde, war teils in dem reichlichen Vorkommen von emulgiertem Fette im Chylus nach Fettnahrung und teils darin begründet, dass man nach einer solchen Nahrung oft eine Fettemulsion im Darme findet. Da indessen im Darmkanale eine

1) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **15** u. **19**; CONSTANTINIDI, ebenda **23**; HULTGREN u. LANDERGREN l. c.

2) CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. **7**. Siehe im übrigen Fussnote 2, S. 351.

3) MUNK, VIRCHOWS Arch. **80**; vergl. ferner v. WALTER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1890; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21**; FRANK, Zeitschr. f. Biologie **36**; MOORE vergl. Bioch. Zentralbl. **1**, S. 741.

reichliche Spaltung von Neutralfett vorkommt, und da ferner die Fettsäuren nicht als solche, sondern erst nach einer Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett als emulgiertes Fett im Chylus vorkommen, war man in Zweifel darüber, inwieweit das emulgierte Chylusfett von einer Aufnahme schon im Darme emulgierten Neutralfettes herrührte oder von einer nachfolgenden Emulgierung des synthetisch regenerierten Neutralfettes herzuleiten war. Ein solcher Zweifel war um so mehr berechtigt, als, wie FRANK [1]) gezeigt hat, die Fettsäureäthylester zwar vom Darme aus reichlich aufgenommen werden, aber nicht als solche, sondern als abgespaltene Fettsäuren, aus denen dann das neutrale, emulgierte Chylusfett regeneriert worden ist. Emulgiorung und Resorption des Fettes.

Die Annahme einer Resorption des Fettes als Emulsion stiess übrigens auch auf die Schwierigkeit, dass die mit Hilfe von Seifen zu stande gebrachten Emulsionen in einer sauren Flüssigkeit nicht beständig sind, infolge wovon wohl auch eine solche Emulsion in dem Darminhalte, so lange er noch sauer ist, kaum vorkommen dürfte. Diese Schwierigkeit ist indessen nicht zu hoch zu schätzen, weil einerseits die Reaktion oft nur von Kohlensäure und Bikarbonat sauer ist und weil übrigens, wie schon KÜHNE fand und in letzter Zeit MOORE und KRUMBHOLZ [2]) gezeigt haben, die Eiweissstoffe eine konservierende Wirkung auf Fettemulsionen ausüben. Dauerhaftigkeit der Emulsionen.

Die Ansicht über die Fettresorption war also früher die, dass das Fett sowohl in wasserlöslicher Form als Seifen wie auch als emulgiertes Fett resorbiert wird, wobei man allgemein die letztgenannte Form als die wichtigste betrachtete. Diese Ansicht hat indessen in der letzten Zeit durch die Arbeiten von MOORE und ROCKWOOD und vor allem durch die umfassenden Arbeiten von PFLÜGER [3]) eine wesentliche Umgestaltung erfahren.

MOORE und ROCKWOOD haben die grosse Lösungsfähigkeit der Galle für Fettsäuren gezeigt, und in weiterer Verfolgung dieser Untersuchungen hat MOORE mit PARKER gefunden, dass die Galle die Löslichkeit der Seifen im Wasser erhöht und deren Gelatinieren verhindern kann, ein Umstand, dem sie eine noch grössere Bedeutung für die Resorption der Fette als der Löslichkeit der Fettsäuren in Galle zumessen. Für die Löslichkeit sowohl der letzteren wie der Seifen ist übrigens der Gehalt der Galle an Lecithin von grosser Wichtigkeit. Nach den genannten Forschern soll nun die Resorption des Fettes aus dem Darme wesentlich durch die Lösungsfähigkeit der Galle für Seifen und freie Fettsäuren bedingt sein. Das Neutralfett wird gespalten und die freien Fettsäuren werden teils als solche von der Galle gelöst, teils werden sie an Alkali gebunden als Seifen resorbiert. Aus den Fettsäuren wird darauf Bedeutung der Galle.

1) Zeitschr. f. Biologie 36.

2) KÜHNE, Lehrb. d. physiol. Chem. S. 122; MOORE u. KRUMBHOLZ, Journ. of Physiol. 22.

3) Bezüglich der neueren Literatur über Fettresorption kann auf die Arbeiten von PFLÜGER in seinem Arch. Bd. 80, 81, 82, 85, 88, 89 u. 90, wo auch die Arbeiten anderer Forscher zitiert und besprochen worden sind, hingewiesen werden.

Neutralfett regeneriert, und es wird hierbei das freigewordene Alkali der Seifen in den Darm zurück sezerniert und zu neuer Seifenbildung wieder disponibel gemacht.

Die Bedeutung der Galle, der Seifen und des Alkalikarbonates für die Resorption des Fettes ist jedoch vor allem von PFLÜGER durch sehr eingehende Untersuchungen näher studiert worden. Er hat die Lösungsfähigkeit der genannten Stoffe — sowohl eines jeden für sich wie auch verschiedener Gemengen derselben — für die verschiedenen Fettsäuren quantitativ ermittelt und die Wirkungsweise der Galle näher studiert. Auf Grund seiner Untersuchungen ist er zu der Ansicht gelangt, dass überhaupt kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, dass alles Fett vor seiner Resorption erst in Glyzerin und Fettsäuren gespalten werden muss, und dass die Galle infolge ihrer Lösungsfähigkeit für Seifen und Fettsäuren für die Resorption sogar der grössten, verzehrten Fettmengen ausreichend ist. Der Sinn der Emulsionbildung ist nach dieser Ansicht der, dass hierdurch das Fett dem Steapsin oder den fettspaltenden Agenzein überhaupt die möglichst grösste Oberfläche darbietet.

Die Ansicht Pflügers.

Die Möglichkeit, dass alles Fett erst gespalten werden muss und dass also kein ungespaltenes Fett resorbiert wird, ist nach diesen Untersuchungen nicht in Abrede zu stellen. Wie aber die Verhältnisse im Darme sich gestalten, darüber ist es nach der Ansicht des Verfassers noch zu früh, ein bestimmtes Urteil auszusprechen, und die Entscheidung hierüber muss fortgesetzten Untersuchungen überlassen werden.

Resorption im Darme.

Die nächste Frage ist die, ob alles Fett oder die Hauptmasse desselben den Weg durch die Lymphgefässe und den Ductus thoracicus zum Blute einschlägt. Nach einigen Beobachtungen von WALTHER und FRANK[1]) an Hunden scheint es, als würde nur ein geringer Teil des Fettes (oder jedenfalls der verfütterten Fettsäuren) in die Chylusgefässe übergehen; aber diese Beobachtungen scheinen kaum auf die Resorption der Neutralfette oder auf die Resorption beim Menschen unter normalen Verhältnissen übertragbar zu sein. MUNK und ROSENSTEIN[2]) konnten nämlich bei ihren Untersuchungen an einem Mädchen mit Lymphfistel reichlich 60 p. c. von dem eingeführten Fette in dem Chylus wiederfinden, und von der ganzen Fettmenge im Chylus waren hierbei nur 4—5 p. c. als Seifen vorhanden. Aber selbst nach Verfütterung von einer fremden Fettsäure, der Erukasäure, fanden sie 37 p. c. der eingeführten Menge als Neutralfett in dem Chylus wieder.

Resorptionswege des Fettes.

Die Vollständigkeit, mit welcher das Fett resorbiert wird, hängt unter normalen Verhältnissen wesentlich von der Art des Fettes ab. In dieser Hinsicht weiss man, besonders durch die Untersuchungen von MUNK und ARNSCHINK[3]), dass die Fettarten mit höherem Schmelzpunkt, wie z. B. der Hammeltalg und besonders das Stearin, weniger vollständig als die leicht schmelzbaren Fette,

1) WALTHER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900; FRANK, ebenda 1892.
2) VIRCHOWS Arch. **123**.
3) MUNK, VIRCHOWS Arch. **80** u. **95**; ARNSCHINK, Zeitschr. f. Biologie **26**.

wie Schweine- und Gänsefett, Olivenöl u. dergl., resorbiert werden. Auch auf die Geschwindigkeit der Resorption übt die Art des Fettes Einfluss aus, indem nämlich, wie MUNK und ROSENSTEIN fanden, das feste Hammelfett langsamer als das flüssige Lipanin aufgesaugt wurde. Die Ausgiebigkeit der Fettresorption im Darmkanale ist übrigens unter physiologischen Verhältnissen eine sehr bedeutende. Ein von VOIT untersuchter Hund nahm von 350 g verzehrtem Fett (Butterschmalz) im Tag 346 g aus dem Darmkanale auf, und nach den Versuchen von RUBNER[1]) können im Darme des Menschen bis über 300 g Fett pro Tag zur Aufsaugung gelangen. Das Fett wird, wie die Versuche von RUBNER lehren, weit vollständiger resorbiert wenn es frei, in der Form von Butter oder Schmalz, als wenn es als Speck, in den Zellen des Fettgewebes eingeschlossen, mit der Nahrung zugeführt wird.

Resorption verschiedener Fette.

Schon längst hat CLAUDE BERNARD bei Versuchen an Kaninchen, bei welchen Tieren der Ductus choledochus in den Dünndarm oberhalb des Pankreasganges einmündet, gefunden, dass nach fettreicher Nahrung die Chylusgefässe des Darmes oberhalb des Pankreasganges durchsichtig, unterhalb desselben aber milchig weiss sind und dass also die Galle allein ohne den Pankreassaft eine Resorption von emulgiertem Fett nicht bewirkt. DASTRE[2]) hat an Hunden den umgekehrten Versuch ausgeführt, indem er nämlich den Ductus choledochus unterband und eine Gallenfistel anlegte, durch welche die Galle in den Darm unterhalb der Mündung des pankreatischen Ganges einfliessen konnte. Da die Versuchstiere nach einer fettreichen Mahlzeit getötet wurden, waren die Chylusgefässe erst unterhalb der Einmündung der Gallenfistel milchig weiss. Hieraus zieht DASTRE den Schluss, dass für die Resorption des Fettes ein Zusammenwirken von Galle und Pankreassaft von Wichtigkeit sei, eine Annahme, welche mit vielen anderen Erfahrungen im besten Einklange ist.

Wirkung von Galle u. Pankreassaft auf die Emulgierung des Fettes.

Durch zahlreiche Beobachtungen ist es von vielen Forschern, wie BIDDER und SCHMIDT, VOIT, RÖHMANN, FR. MÜLLER, J. MUNK[3]) u. a. sicher festgestellt worden, dass bei Ausschluss der Galle vom Darmkanale die Fettresorption dermassen herabgesetzt werden kann, dass nur $^1/_7$ bis etwa $^1/_2$ des bei Gallenzutritt resorbierten Fettquantums zur Resorption gelangt. Auch bei Ikterischen ist eine beträchtliche Herabsetzung der Fettresorption bei vollständigem Ausschluss der Galle sicher nachgewiesen worden. Wie unter normalen Verhältnissen, so werden auch bei Abwesenheit der Galle im Darme die leichter schmelzenden Anteile eines Fettgemenges vollständiger resorbiert als die schwer schmelzenden. So fand J. MUNK bei Versuchen mit Schweineschmalz und Hammeltalg an Hunden, dass nach Ausschluss der Galle vom Darme die Resorption von hoch schmelzendem Talg fast um das Doppelte stärker Not leidet als die Aufnahme von Schmalz.

Galle und Fettresorption.

Durch die Untersuchungen von RÖHMANN und J. MUNK weiss man ferner,

1) VOIT, ebenda 9; RUBNER, ebenda 15.

2) Arch. de physiol. (5) 2.

3) F. MÜLLER, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. 122; vergl. im übrigen die Fussnoten 4 u. 5, S. 340.

dass bei Abwesenheit der Galle die Relation zwischen Fettsäuren und Neutralfett derart verändert wird, dass etwa 80—90 p. c. des mit dem Kote unbenutzt ausgestossenen Fettes aus Fettsäuren bestehen, während unter normalen Verhältnissen in den Fäces auf 1 Teil Neutralfett etwa 2—$2^1/_2$ Teile freie Fettsäuren kommen. Wie der relativ grössere Gehalt des Kotfettes an freien Fettsäuren nach Ausschluss der Galle vom Darme zu stande kommt, lässt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

Galle und Fett-resorption.

Dass die Galle von grosser Bedeutung für die Fettresorption ist, steht also jedenfalls fest. Ebenso sicher ist es aber, dass auch bei Abwesenheit von Galle recht bedeutende Fettmengen aus dem Darme resorbiert werden können. Wie steht es aber in dieser Hinsicht mit der Bedeutung des Pankreassaftes?

Es liegen hierüber recht zahlreiche Beobachtungen an Tieren (ABELMANN und MINKOWSKI, SANDMEYER, HARLEY, ROSENBERG, HÉDON und VILLE) und auch an Menschen (von Fr. MÜLLER und DEUCHER[1]) vor. Gemeinsam für alle diese Beobachtungen ist eine nach der Exstirpation, bezw. Verödung der Drüse oder dem Ausschlusse des Saftes vom Darme eintretende, mehr oder weniger hochgradige Herabsetzung der Fettresorption. Über die Grösse dieser Herabsetzung gehen aber die Erfahrungen weit auseinander, indem man nämlich in einigen Fällen keine, in anderen dagegen eine noch recht bedeutende Fettresorption bei derselben Tierart (Hund) und sogar demselben Tiere beobachtet hat. Nach MINKOWSKI und ABELMANN sollen nach vollständiger Pankreasexstirpation die mit der Nahrung eingeführten Fette überhaupt nicht mehr resorbiert werden, und eine Ausnahme macht nur die Milch, von deren Fettgehalte stets ein mehr oder weniger grosser Teil, 28—53 p. c., zur Resorption gelangen soll. Andere Forscher sind indessen zu anderen Resultaten gelangt, und HARLEY hat Fälle beobachtet, wo bei Hunden von dem Milchfette nur 4 p. c. oder, bei möglichst vollständigem Ausschluss der Darmbakterien, überhaupt gar nichts resorbiert wurde. Die Verhältnisse können also in den verschiedenen Fällen etwas verschiedenartig sich gestalten; sicher ist es aber, dass bei Abwesenheit vom Pankreassafte im Darme die Fettresorption wesentlich beeinträchtigt ist. Ebenso sicher ist es ferner, dass die Resorption des Fettes am reichlichsten bei gleichzeitiger Anwesenheit von sowohl Galle wie Pankreassaft im Darme von statten geht; aber selbst bei gleichzeitiger Abwesenheit von diesen zwei Flüssigkeiten kann, wie die Untersuchungen von HÉDON und VILLE und CUNNINGHAM[2]) lehren, etwas Fett resorbiert werden.

Pankreas und Fett-resorption.

Der Grund, warum die Fettresorption bei Abwesenheit von Galle im Darme darniederliegt, dürfte wohl in dem oben über die Rolle der Galle bei der Fettresorption Gesagten zu suchen sein. Schwieriger ist es zu sagen, warum bei Abwesenheit von Pankreassaft ebenfalls die Fettresorption herabgesetzt ist. Am nächsten liegt allerdings die Annahme, dass die Spaltung des Neutralfettes hierbei

1) MÜLLER, Unters. über den Ikterus, Zeitschr. f. klin. Med. **12**; HÉDON u. VILLE, Arch. de physiol. (5) **9**; HARLEY, Journ. of Physiol. **18**, Journ. of Pathol. and Bacteriol. 1895 und Proceed. Roy. Soc. **61**, bezüglich der anderen Autoren vergl. man Fussnote 2, S. 351.

2) HÉDON u. VILLE l. c.; CUNNINGHAM, Journ. of Physiol. **23**.

weniger vollständig geschieht; aber dies scheint nicht der Fall zu sein, denn das nicht resorbierte Kotfett besteht bei Ausschluss (sowohl der Galle wie) des Pankreassaftes (MINKOWSKI und ABELMANN, HARLEY, HÉDON und VILLE, DEUCHER) zum allergrössten Teil aus freien Fettsäuren. Es muss also auch in diesen Fällen eine, durch das Magensteapsin oder durch Mikroorganismen oder andere noch unbekannte Momente bewirkte ergiebige Fettspaltung stattgefunden haben. Man könnte ferner vielleicht die mangelhafte Fettresorption nach der Pankreasexstirpation durch den Wegfall eines bedeutenden Teiles des zur Seifenbildung erforderlichen Alkalis erklären wollen; da aber nach SANDMEYER bei pankreaslosen Hunden die Fettresorption durch Zugabe von fein zerhacktem Pankreas zu dem Fette wesentlich erhöht wird, scheint auch diese Erklärung nicht befriedigend zu sein.

Wirkungsart der Galle und des Pankreassaftes bei der Fettresorption.

Mit dem Wasser werden auch die löslichen Salze resorbiert. Für die Resorption solcher Salze, welche, wie z. B. die Erdphosphate, bei alkalischer Reaktion in Wasser unlöslich sind, scheint das Eiweiss, welches nicht unerhebliche Mengen solcher Salze lösen kann, von grosser Bedeutung zu sein.

Resorption der Salze.

Wie andere gelöste Stoffe können auch die löslichen Bestandteile der Verdauungssekrete und, wie der Übergang von Pepsin in den Harn zeigt, unter diesen auch die Enzyme resorbiert werden. Für eine Resorption von Gallenbestandteilen unter physiologischen Verhältnissen spricht nach der gewöhnlichen Ansicht das Vorkommen von Urobilin im Harne, während die Frage nach dem Vorkommen von sehr kleinen Spuren von Gallensäuren im normalen Harne etwas streitig ist. Besser scheint eine Resorption von Gallensäuren aus dem Darme durch andere Beobachtungen sichergestellt zu sein. So hat TAPPEINER[1]) Lösungen von gallensauren Salzen bekannter Konzentration in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt und nach einiger Zeit den Inhalt untersucht. Er beobachtete hierbei, dass in dem Jejunum und dem Ileum, nicht aber in dem Duodenum, eine Resorption von Gallensäuren stattfindet, und er fand ferner, dass in dem Jejunum von den zwei Gallensäuren nur die Glykocholsäure resorbiert wird. Es ist ferner längst von SCHIFF die Ansicht ausgesprochen worden, dass die Galle einen intermediären Kreislauf derart durchmacht, dass sie aus dem Darme resorbiert, dann mit dem Blute der Leber zugeführt und endlich durch dieses Organ aus dem Blute eliminiert wird. Gegen diese Angabe sind zwar von einigen Seiten Einwände erhoben worden, aber ihre Richtigkeit scheint jedoch durch die Beobachtungen mehrerer Forscher, in neuerer Zeit von PREVOST und BINET wie auch und besonders von STADELMANN und seinen Schülern[2]) bewiesen zu sein. Nach Einführung von fremder Galle in den Darm eines Tieres können auch die fremden Gallensäuren in der sezernierten Galle des Versuchstieres wieder erscheinen.

Resorption von Gallenbestandteilen.

Wie verhält sich die Resorption nach Entfernung grösserer Teile der ver-

1) Wien. Sitzungsber. 77.

2) SCHIFF, PFLÜGERS Arch. 3; PREVOST u. BINET, Compt. rend. 106; STADELMANN, vergl. Fussnote 1, S. 261.

schiedenen Darmabschnitte? Harley[1]) hat an Hunden teils eine partielle und teils eine totale Exstirpation des Dickdarmes ausgeführt. Die vollständige Exstirpation hatte zur Folge eine bedeutende Vermehrung der Exkremente, hauptsächlich wegen der etwa fünffachen Vermehrung des Wassers. Fette und Kohlehydrate wurden ebenso vollständig wie normal resorbiert. Die Resorption der Eiweissstoffe war dagegen herabgesetzt, auf nur 84 p. c. gegenüber 93—98 p. c. bei normalen Hunden. In den Fäces fanden sich nach der Exstirpation bisweilen kein Urobilin oder nur Spuren davon, während Gallenfarbstoff in reichlicher Menge vorhanden war.

Exstirpation des Dickdarmes

Erlanger und Hewlett[2]) fanden, dass Hunde, denen 70—83 p. c. von der Gesamtlänge des Jejunums und Ileums entfernt worden waren, ebenso lange als andere Tiere am Leben erhalten werden können, wenn nur die Nahrung nicht zu reich an Fett ist. Bei grossem Fettgehalt der Nahrung wurden bis zu 25 p. c. Fett gegenüber 4—5 p. c. bei normalen Tieren mit den Fäces entleert. Unter denselben Umständen konnte auch die Stickstoffmenge in den Fäces bis auf das Doppelte der normalen Menge sich vermehren.

Exstirpation des Dünndarmes.

Nach Ausschaltung des Blinddarmes beim Kaninchen konnten Bergmann und Hultgren[3]) keine bestimmte Einwirkung auf die Ausnützung der Zellulose und ebensowenig eine verminderte Ausnutzbarkeit der übrigen Nahrungsbestandteile konstatieren.

Ausschaltung des Blinddarmes.

Die Frage nach den bei der Resorption im Darmkanale wirkenden Kräften ist noch nicht aufgeklärt worden. Dass man die Resorption bisher nicht nach den Gesetzen der Diffusion und Osmose allein hat befriedigend erklären können, steht jedoch fest, wenn auch die Ansichten sonst recht streitig sind. Unter solchen Umständen und da weder der Umfang noch der Plan dieses Buches ein näheres Eingehen auf die zahlreichen, hierher gehörenden Untersuchungen gestattet, muss bezüglich dieser Streitfragen auf grössere Werke[4]) und auf die Lehrbücher der Physiologie hingewiesen werden.

Resorptionskräfte.

1) Proceed. Roy. Soc. **64**.

2) Amer. Journ. of Physiol. **6**.

3) Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

4) Man vergl. hierüber wie bezüglich der Literatur: Höber, Physikalische Chemie der Zelle, Leipzig 1902 und J. Munk, Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1.

Zehntes Kapitel.

Gewebe der Bindesubstanzgruppe.

I. Das Bindegewebe.

Die Formelemente des typischen Bindegewebes sind Zellen verschiedener Art, von nicht näher erforschter Zusammensetzung, und leimgebende Fibrillen, welche wie die Zellen in einer Grund- oder Interzellularsubstanz eingebettet liegen. Die Fibrillen bestehen aus *Kollagen*. Die Grundsubstanz enthält hauptsächlich *Mukoid* (*Tendomukoid*) und daneben die in der Parenchymflüssigkeit vorkommenden Eiweissstoffe, *Serumglobulin* und *Serumalbumin* (LOEBISCH)[1].

Das Bindegewebe enthält auch oft aus *Elastin* bestehende Fasern oder Bildungen in wechselnder, bisweilen so vorherrschender Menge, dass das Bindegewebe fast in elastisches Gewebe übergeht. Endlich kommt auch eine dritte Art von Fasern, die retikulierten Fasern, welche nach SIEGFRIED aus *Retikulin* bestehen, in dem retikulierten Gewebe vor.

Werden fein zerschnittene Sehnen mit kaltem Wasser oder Kochsalzlösung extrahiert, so werden die in der Nahrungsflüssigkeit gelösten Eiweissstoffe nebst ein wenig Mukoid herausgelöst. Extrahiert man dann den Rückstand mit halb gesättigtem Kalkwasser, so löst sich das Mukoid und kann mit überschüssiger Essigsäure aus dem filtrierten Auszuge gefällt werden. Der ausgelaugte Rückstand enthält die Bindegewebsfibrillen nebst Zellen und elastischer Substanz. Chemische Bestandteile.

Das sog. Sehnenmucin ist kein echtes Mucin, sondern ein Mukoid, welches, wie zuerst von LEVENE und dann von CUTTER und GIES gezeigt wurde, einen Teil des Schwefels als eine der Chondroitinschwefelsäure verwandte Säure enthält. Dieses Mukoid, welches nach CUTTER und GIES wahrscheinlich ein Gemenge von mehreren Glykoproteiden ist, hat nach den übereinstimmenden Analysen von CHITTENDEN und GIES wie von CUTTER und GIES einen Gehalt von Sehnenmukoid.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

2,2—2,33 p. c. Schwefel. Die Menge des als Schwefelsäure abspaltbaren Schwefels fanden CUTTER und GIES[1]) gleich 1,33—1,62 p. c.

Die Bindegewebsfibrillen sind elastisch und quellen etwas im Wasser, stärker in verdünntem Alkali oder Essigsäure auf. Sie schrumpfen dagegen durch Einwirkung von einigen Metallsalzen (wie Ferrosulfat oder Quecksilberchlorid) und von Gerbsäure, welche Stoffe mit dem Kollagen unlösliche Verbindungen eingehen. Unter diesen Verbindungen, welche die Fäulnis des Kollagens verhindern, hat die Verbindung mit Gerbsäure grosse technische Verwendung zur Herstellung des Leders gefunden. Bezüglich des Kollagens, des Glutins, des Elastins und des Retikulins vergl. man Kap. 2, S. 60—64.

Schleim- oder Gallertgewebe.

Die unter dem Namen *Schleim-* oder *Gallertgewebe* beschriebenen Gewebe sind mehr durch ihre physikalischen als durch ihre chemischen Eigenschaften charakterisiert und sie sind überhaupt wenig studiert. Soviel ist jedenfalls sicher, dass das Schleim- oder Gallertgewebe wenigstens in gewissen Fällen, wie bei den Akalephen, kein Mucin enthält.

Das zur Untersuchung der chemischen Bestandteile des Gallertgewebes am leichtesten zugängliche Material ist der Nabelstrang. Das darin vorkommende Mucin ist schon oben, S. 53—54, besprochen worden. In dem Glaskörper hat C. TH. MÖRNER[2]) ein *Mukoid*, welches 12,27 p. c. Stickstoff und 1,19 p. c. Schwefel enthält, gefunden.

Junges Bindegewebe ist reicher an Mukoid als älteres. Nach HALLIBURTON[3]) enthält die Haut von sehr jungen Kindern als Mittel 7,66 und die von Erwachsenen nur 3,85 p. m. Mukoid. Bei dem sogen. Myxödem, bei welchem eine Neubildung von Bindegewebe in der Haut stattfindet, nimmt auch der Gehalt an Mukoid zu.

Das Bindegewebe und ebenso das elastische Gewebe ist bei jungen Tieren reicher an Wasser und ärmer an festen Stoffen als bei erwachsenen Tieren. Dies ist aus den folgenden Analysen[4]) von der Achillessehne (BUERGER und GIES) und dem Ligamentum Nuchae (VANDEGRIFT und GIES) ersichtlich.

Ligamente und Sehnen.

	Achillessehne		Ligament	
	Kalb	Ochs	Kalb	Ochs
Wasser	675,1 p. m.	628,7 p. m.	651,0 p. m.	575,7 p. m.
Feste Stoffe	324,9	371,3	394,0	424,3
Organische Stoffe	318,4	366,6	342,4	419,6
Anorganische Stoffe	6,1	4,7	6,6	4,7
Fett		10,4		11,2
Eiweiss		2,2		6,16
Mukoid		12,83		5,25
Elastin		16,33		316,70
Kollagen		315,88		72,30
Extraktivstoffe etc.		8,96		7,99

1) LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31** u. **39**; CUTTER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. **6**; CHITTENDEN u. GIES, MALYS Jahresber. **26**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**, S. 250.

3) Mucin in Myxoedema. Further Analyses. Kings College. Collect. Papers Nr. 1. 1893.

4) BUERGER u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. **6**; VANDEGRIFT u. GIES, ebenda **5**.

Bezüglich der Mineralstoffe ist besonders zu bemerken, dass nach den Bestimmungen von H. SCHULZ[1]) das Bindegewebe reich an Kieselsäure ist. Den höchsten Gehalt an Kieselsäure fand er im Glaskörper des Rindes, nämlich 0,5814 g in 1 kg Trockensubstanz. Beim Menschen fand er in Sehnen 0,0637 und in Fascien 0,1064 und in dem WHARTONschen Sulze 0,244 g auf 1 kg Trockensubstanz. Der Kieselsäuregehalt ist höher in der Jugend als im Alter; beim Menschen ist er am höchsten in dem embryonalen Bindegewebe des Nabelstranges. In dem letztgenannten fand SCHULZ ausserdem 0,403 g Fe_2O_3, 0,693 g MgO, 3,297 g CaO und 3,794 g P_2O_5 auf 1 kg Trockensubstanz. **Mineralstoffe.**

II. Das Knorpelgewebe.

Dieses Gewebe besteht aus Zellen und einer ursprünglich hyalinen Grundsubstanz, die jedoch derart verändert werden kann, dass in ihr ein Netzwerk von elastischen Fasern oder auch Bindegewebsfibrillen auftreten.

Die Zellen, welche Alkalien und Säuren gegenüber als sehr widerstandsfähig sich erweisen, sind nicht näher untersucht. Die Grundsubstanz sollte der älteren Anschauung gemäss aus einem dem Kollagen analogen Stoff, dem *Chondrigen*, bestehen. Die Untersuchungen von MOROCHOWETZ u. a., besonders aber von C. TH. MÖRNER[2]) haben jedoch dargetan, dass die Grundsubstanz des Knorpels aus einem Gemenge von Kollagen mit anderen Stoffen besteht. **Zellen und Grundsubstanz.**

Die Tracheal-, Thyreoideal-, Cricoideal- und Arytenoidealknorpel erwachsener Rinder enthalten nach MÖRNER in der Grundsubstanz vier Bestandteile, nämlich das *Chondromukoid*, die *Chondroitinschwefelsäure*, das *Kollagen* und das *Albumoid*.

Chondromukoid. Dieser Stoff hat nach C. MÖRNER die Zusammensetzung **C** 47,30, **H** 6,42, **N** 12,58, **S** 2,42, **O** 31,28 p. c. Der Schwefel ist zum Teil locker gebunden und kann durch Einwirkung von Alkali abgespalten werden, zum Teil scheidet er sich beim Sieden mit Salzsäure als Schwefelsäure ab. Von verdünnten Alkalien wird das Chondomukoid zersetzt und liefert dabei Alkalialbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure, Schwefelalkali und etwas Alkalisulfat. Beim Sieden mit Säuren liefert es Acidalbuminat, Peptonsubstanzen, Chondroitinschwefelsäure und, infolge der weiteren Zersetzung der letzteren, Schwefelsäure und eine reduzierende Substanz. **Zusammensetzung und Spaltungsprodukte.**

Das Chondromukoid ist ein weisses, amorphes, sauer reagierendes Pulver, welches in Wasser unlöslich ist, nach Zusatz von wenig Alkali sich aber leicht löst. Diese Lösung wird von Essigsäure in grossem Überschuss und schon von kleinen Mengen Mineralsäure gefällt. Die Ausfällung kann von Neutralsalzen und von Chondroitinschwefelsäure verhindert werden. Die NaCl-haltige, mit HCl

---

1) PFLÜGERS Arch. **84** u. **89**.

2) MOROCHOWETZ, Verhandl. d. naturh.-med. Vereins zu Heidelberg **1**, Hft. 5; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **1**.

Eigenschaften des Chondromukoides.

angesäuerte Lösung wird von Ferrocyankalium nicht gefällt. Fällungsmittel für das Chondromukoid sind dagegen: Alaun, Eisenchlorid, Bleizucker oder Bleiessig. Von Gerbsäure wird das Chondromukoid nicht gefällt, und das letztere kann sogar im Gegenteil die Ausfällung des Leimes durch Gerbsäure verhindern. Das Chondromukoid gibt die gewöhnlichen Farbenreaktionen der Eiweisskörper: mit Salpetersäure, Kupfersulfat und Alkali, dem MILLONschen und dem ADAMKIEWICZschen Reagenze.

Chondroitinschwefelsäure, Chondroitsäure. Diese Säure, welche in reinem Zustande aus dem Knorpel zuerst von C. MÖRNER dargestellt und von ihm als eine Ätherschwefelsäure erkannt wurde, kommt nach ihm, ausser in allen Arten von Knorpel, in der Tunica intima Aortae und spurenweise in der Knochensubstanz vor. K. MÖRNER hat sie in der Rinderniere und auch regelmässig im Menschenharne gefunden. Nach KRAWKOW, welcher sie im Ligamentum nuchae vom Rinde fand, stellt sie, mit Eiweiss verbunden, das Amyloid dar (vergl. S. 55), was ihr von ODDI[1]) beobachtetes Vorkommen in amyloid-degenerierten Lebern erklärt. Die Identität der im Leberamyloid vorkommenden Ätherschwefelsäure mit Chondroitinschwefelsäure scheint jedoch nach den Untersuchungen von MONÉRY nicht ganz sicher zu sein. Nach LEVENE[2]) ist ferner die aus Sehnenmukoid darstellbare „Glukothionsäure", welche die Orcinreaktion der Glukuronsäure gibt und bei Destillation mit Salzsäure Furfurol liefert, wahrscheinlich nicht mit der Chondroitinschwefelsäure identisch, und es dürfte also mehrere mit ihr verwandte Säuren geben.

Chondroitinschwefelsäuren.

Die Chondroitinschwefelsäure hat nach SCHMIEDEBERG[3]) die Formel $C_{18}H_{27}NSO_{17}$. Als nächste Spaltungsprodukte liefert sie nach ihm Schwefelsäure und eine stickstoffhaltige Substanz, das Chondroitin, nach folgender Gleichung: $C_{18}H_{27}NSO_{17} + H_2O = H_2SO_4 + C_{18}H_{27}NO_{14}$. Aus dem Chondroitin, welches dem arabischen Gummi ähnelt und eine einbasische Säure ist, entstehen bei der Zerlegung mit verdünnten Mineralsäuren als Spaltungsprodukte Essigsäure und eine neue stickstoffhaltige Substanz, das Chondrosin, nach der Gleichung $C_{18}H_{27}NO_{14} + 3H_2O = 3C_2H_4O_2 + C_{12}H_{21}NO_{11}$. Das Chondrosin, welches ebenfalls eine gummiähnliche, in Wasser lösliche, einbasische Säure ist, reduziert Kupferoxyd in alkalischer Lösung etwas stärker als Glukose, ist dextrogyr und repräsentiert die von früheren Forschern im unreinen Zustande beim Sieden des Knorpels mit einer Säure erhaltene reduzierende Substanz. Die bei der Zerlegung des Chondrosins mit Barythydrat entstehenden Produkte machten es nach SCHMIEDEBERG wahrscheinlich, dass das Chondrosin die Atomgruppen der Glukuronsäure und des Glukosamins enthält. Diese Annahme hat indessen als nicht hinreichend begründet sich erwiesen. Nach ORGLER und

Chondroitinschwefelsäure.

1) C. MÖRNER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **20** u. **23**; K. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; KRAWKOW, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**; ODDI, ebenda **33**.

2) MONÉRY, Compt. rend. soc. biol. **54**; LEVENE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**.

NEUBERG[1]) gibt nämlich das Chondrosin weder die Orcinprobe noch liefert es Furfurol. Es enthält weder Glukuronsäure noch Glukosamin, und bei der Spaltung mit Baryt liefert es, ausser dem noch nicht näher studierten Kohlehydratkomplexe, eine Oxyaminosäure von der Formel $C_6H_{13}O_6N$, eine Hexosaminsäure oder Tetraoxyaminokapronsäure.

Die Chondroitinschwefelsäure stellt ein weisses, amorphes Pulver dar, welches sehr leicht in Wasser zu einer sauren, bei genügender Konzentration klebrigen, einer Gummilösung ähnlichen Flüssigkeit sich löst. Fast sämtliche Salze sind in Wasser löslich. Die neutralisierte Lösung wird von Zinnchlorür, basischem Bleiacetat, neutralem Eisenchlorid und von Alkohol, bei Gegenwart von wenig Neutralsalz, gefällt. Dagegen wird die Lösung nicht von Essigsäure, Gerbsäure, Blutlaugensalz und Säure, Bleizucker, Quecksilberchlorid oder Silbernitrat gefällt. In Lösungen von Leim oder Eiweiss rufen angesäuerte Lösungen der chondroitinschwefelsauren Alkalisalze Niederschläge hervor. **Eigenschaften.**

Zur Reindarstellung des Chondromukoids und der Chondroitinschwefelsäure extrahiert man nach MÖRNER den sehr fein zerhackten Knorpel mit Wasser, wobei die präformierte Chondroitinschwefelsäure nebst etwas Chondromukoid gelöst wird. In diesem Wasserextrakte hindert die Chondroitinschwefelsäure die Ausfällung des Chondromukoids mit einer Säure; setzt man aber dem Wasserauszuge 2—4 p. m. HCl zu und erwärmt darauf im Wasserbade, so scheidet sich nach und nach Chondromukoid aus, während in dem Filtrate die Chondroitinschwefelsäure und ein Rest des Chondromukoids zurückbleiben. Extrahiert man dann den mit Wasser ausgelaugten Knorpel bei Körpertemperatur mit Salzsäure von 2—3 p. m., bis das Kollagen in Leim umgesetzt und gelöst worden ist, so kann aus dem ungelösten Rückstande noch ein Rest des Chondromukoids mit sehr verdünntem Alkali ausgezogen und aus dem alkalischen Extrakte mit einer Säure ausgefällt werden. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von wenig Alkali, Ausfällung mit einer Säure und zuletzt Alkohol-Ätherbehandlung kann das Chondromukoid gereinigt werden. **Darstellung des Chondromukoids.**

Die Chondroitinschwefelsäure, die präformierte Säure ebenso wie die, welche durch Zersetzung des Chondromukoids entsteht, erhält man durch Auslaugen des Knorpels mit Kalilauge von 5 p. c. Aus der Lösung entfernt man das durch Zersetzung des Chondromukoids entstandene Alkalialbuminat durch Neutralisation, fällt dann das Pepton mit Gerbsäure, entfernt den Überschuss der letzteren mit Bleizucker und entbleit dann das Filtrat mit Schwefelwasserstoff. Behufs der weiteren Reinigung fällt man die Säure mit Alkohol, löst den Niederschlag in Wasser, dialysiert diese Lösung energisch, fällt dann wieder mit Alkohol, wiederholt das Lösen in Wasser und Ausfällen mit Alkohol noch einige Male und behandelt zuletzt die Säure mit Alkohol-Äther. **Darstellung der Chondroitinschwefelsäure.**

SCHMIEDEBERG stellt die Säure aus dem Knorpel der Nasenscheidewand des Schweines nach folgendem Prinzipe dar. Der fein zerteilte Knorpel wird erst der künstlichen Pepsinverdauung unterworfen und darauf wird der mit Wasser sorgfältig ausgewaschene, ungelöste Rückstand mit Salzsäure von 2—3 p. c. behandelt. Die salzsäurehaltige, trübe Flüssigkeit wird mit Alkohol (etwa 1/4 Vol.) gefällt und das klare Filtrat mit reichlichen Mengen absoluten Alkohols und etwas Äther versetzt. Der hierbei entstehende, erst mit Alkohol behandelte und dann mit Wasser genau ausgewaschene Niederschlag, welcher hauptsächlich eine

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 37.

Verbindung oder ein Gemenge von Chondroitinschwefelsäure und Leimpepton („Peptochondrin") enthält, wird nun in alkalihaltigem Wasser gelöst. Aus dieser alkalischen Lösung kann man die basische Alkaliverbindung durch Alkoholzusatz ausscheiden (wobei das Leimpeptonalkali gelöst bleibt) und durch wiederholtes Auflösen in alkalihaltigem Wasser und Ausfällen mit Alkohol reinigen. Um ganz chondroitinfreie Präparate zu erhalten, stellt man jedoch vorteilhafter aus der alkalischen Lösung die Kalium-Kupferverbindung der Säure dar durch abwechselnden Zusatz von Kupferacetat und Kali und Ausfällung mit Alkohol. Bezüglich der näheren Details muss auf die Originalabhandlung verwiesen werden. Dasselbe gilt bezüglich der Methode von ODDI.

Kollagen des Knorpels.

Das *Kollagen* des Knorpels gibt nach MÖRNER einen Leim, welcher nur 16,4 p. c. N enthält und welcher wohl kaum mit dem gewöhnlichen Glutin identisch sein dürfte.

Chondrinballen.

In den obengenannten Knorpeln erwachsener Tiere finden sich die Chondroitinschwefelsäure und das Chondromukoid, vielleicht auch das Kollagen, um die Zellen herum gelagert als rundliche Ballen oder Klümpchen, welche die Zellen umschliessen. Diese Ballen (*Chondrinballen* MÖRNERS), welche von Methylviolett blau gefärbt werden, liegen ihrerseits in den Maschen eines Balkenwerkes, welches aus Albumoid besteht und von Tropäolin gefärbt wird.

Albumoid.

Das *Albumoid* ist eine stickstoffhaltige Substanz, welche lose gebundenen Schwefel enthält. Das Albumoid ist schwer löslich in Säuren und Alkalien und ist in vieler Hinsicht dem Keratin ähnlich, von dem es indessen durch Löslichkeit in Magensaft sich unterscheidet. In anderer Hinsicht wiederum ähnelt es mehr dem Elastin, unterscheidet sich aber von diesem durch den Gehalt an Schwefel. Das Albumoid gibt die Farbenreaktionen des Eiweisses.

Darstellung des Knorpelleimes u. des Albumoids.

Zur Darstellung des Knorpelleimes und des Albumoids kann man auf folgende Weise verfahren (MÖRNER). Man entfernt zuerst das Chondromukoid und die Chondroitinschwefelsäure durch Extraktion mit schwacher Kalilauge (0,2—0,5 p. c.), wäscht aus den Knorpelresten das Alkali mit Wasser weg und kocht dann mit Wasser im PAPINS Digestor. Das Kollagen geht dabei als Leim in Lösung, während das Albumoid ungelöst (von Knorpelzellen jedoch verunreinigt) zurückbleibt. Der Leim kann durch Ausfällung mit Natriumsulfat, bis zur Sättigung in die schwach angesäuerte Lösung eingetragen, Auflösung des Niederschlages in Wasser, energische Dialyse und Ausfällung mit Alkohol gereinigt werden.

In dem jungen Knorpel findet sich nach MÖRNER kein Albumoid, sondern nur die drei erstgenannten Bestandteile. Trotzdem enthält der junge Knorpel etwa dieselbe Menge von Stickstoff und Mineralstoffen wie der ältere. Der Knorpel einer Roche (Raja batis. Lin.), welcher von LÖNNBERG[1]) untersucht wurde, enthielt kein Albumoid, nur wenig Chondromukoid aber viel Chondroitinschwefelsäure und Kollagen.

Glykogen.

Nach PFLÜGER und HÄNDEL[2]) kommt Glykogen in sehr geringer Menge in allen Stützsubstanzen, verhältnismässig am reichlichsten im Knorpel vor.

---

1) Vergl. MALYS Jahresber. **19**, S. 325.

2) PFLÜGER in seinem Archiv **92**; HÄNDEL, ebenda.

Sehnen, Nackenband und Knorpel vom Rinde enthielten bezw. 0,06, 0,07 und 2,17 p. m. Glykogen (HÄNDEL).

In frischem Rippenknorpel vom Menschen fand HOPPE-SEYLER 676,7 p. m. Wasser, 301,3 p. m. organische und 22 p. m. anorganische, im Kniegelenkkorpel dagegen 735,9 p. m. Wasser, 248,7 p. m. organische und 15,4 p. m. anorganische Substanz. Im Kehlkopfknorpel vom Rind fand PICKARDT 402—574 p. m. Wasser und 72,86 p. m. Asche, darunter kein Eisen. Die Asche des Knorpels enthält bedeutende Mengen (sogar 800 p. m.) Alkalisulfat, welches indessen nicht als präformiert anzusehen ist, sondern wenigstens zum allergrössten Teil aus der Chondroitinschwefelsäure und dem Chondromukoid beim Einäschern entstanden ist. Die Analysen der Knorpelasche können infolge hiervon keine richtige Vorstellung von dem Gehalte des Knorpels an Mineralstoffen liefern. Der Knorpel ist jedoch das an Natrium reichste Gewebe des Körpers und nach BUNGE[1]) ist der Gehalt an Na und Cl grösser bei jüngeren als bei älteren Tieren. In 1000 Teilen bei 120° C getrockneten Knorpels fand BUNGE bei Selachiern 91,26, beim Rindsembryo 33,98, beim 14 Tage alten Kalb 32,45 und beim zehn Wochen alten 26,4 Na_2O.

Zusammensetzung des Knorpels.

Die **Kornea.** Das Kornealgewebe, welches von mehreren Forschern in chemischer Hinsicht als dem Knorpel verwandt angesehen worden ist, enthält Spuren von Eiweiss und, als Hauptbestandteil, ein *Kollagen*, welches nach C. TH. MÖRNER[2]) 16,95 p. c. N enthält. Daneben kommt nach MÖRNER auch ein *Mukoid* von der Zusammensetzung C 50,16; H 6,97; N 12,79 und S 2,07 p. c. vor. Beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure wird aus diesem Mukoid eine reduzierende Substanz erhalten. Die von anderen Forschern in der Kornea gefundenen Globuline rühren nach MÖRNER nicht von der Grundsubstanz, sondern von der Epithelialschicht her. Die DESCEMETsche Haut besteht nach MÖRNER aus einem *Membranin* (vergl. Kap. 2 S. 54), welches 14,77 p. c. N und 0,90 p. c. S enthält.

Kornea

In der Kornea des Ochsen fand HIS[3]) 758,3 p. m. Wasser, 203,8 p. m. leimgebende Substanz, 28,4 p. m. andere organische Substanz nebst 8,4 p. m. löslichen und 1,1 p. m. unlöslichen Salzen.

III. Das Knochengewebe.

Das eigentliche Knochengewebe, wenn es von anderen in den Knochen vorkommenden Bildungen, wie Knochenmark, Nerven und Blutgefässen frei ist, besteht aus Zellen und Grundsubstanz.

Die *Zellen* sind hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung nicht näher

1) HOPPE-SEYLER, zit. nach KÜHNES Lehrb. d. physiol. Chem., S. 387; PICKARDT, Zentralbl. f. Physiol. **6**, S. 735; BUNGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**.

2) Ebenda **18**.

3) Zit. nach GAMGEE: Physiol. Chemistry 1880, S. 451.

untersucht. Beim Sieden mit Wasser liefern sie keinen Leim. Sie enthalten kein Keratin, welches überhaupt in der Knochensubstanz nicht vorkommen soll (HERBERT SMITH)[1].

Hauptbestandteile.

Die *Grundsubstanz* des Knochengewebes enthält zwei Hauptbestandteile, nämlich die organische Substanz und die in ihr eingelagerten oder mit ihr verbundenen Kalksalze, die sog. Knochenerde. Behandelt man Knochen bei Zimmertemperatur mit verdünnter Salzsäure, so werden die Kalksalze herausgelöst und die organische Substanz bleibt als eine elastische Masse von der Form der Knochen zurück.

Organische Grundsubstanz.

Die organische Grundsubstanz besteht zum allergrössten Teil aus *Ossein*, welches man allgemein als mit dem Kollagen des Bindegewebes identisch betrachtet. Sie enthält aber ausserdem, wie HAWK und GIES[2]) nachgewiesen haben, *Mukoid* und *Albumoid*. Nach Entfernung der Kalksalze mit Salzsäure von 2—5 p. m. konnten diese Forscher mit halbgesättigtem Kalkwasser das Mukoid ausziehen und mit Salzsäure von 2 p. m. ausfällen. Nach Entfernung des Osseomukoids und Kollagens (durch Sieden mit Wasser) enthielten sie als ungelösten Rückstand das Albumoid.

Osseomukoid.

Das Osseomukoid liefert beim Sieden mit Salzsäure reduzierende Substanz und Schwefelsäure; es traten 1,11 p. c. Schwefel in dieser Form aus. Das Osseomukoid steht dem Chondro- und dem Tendomukoid nahe auch bezüglich der elementären Zusammensetzung, wie aus der folgenden Zusammenstellung hervorgeht.

	C	H	N	S	O	
Osseomukoid . .	47,43	6,63	12,22	2,32	31,40	(HAWK u. GIES)
Chondromukoid .	47,30	6,42	12,58	2,42	31,28	(C. MÖRNER)
Tendomukoid . .	48,76	6,53	11,75	2,33	30,60	(CHITTENDEN u. GIES)
Korneamukoid . .	50,16	6,97	12,79	2,07	28,01	(C. MÖRNER).

Das Osseoalbumoid ist unlöslich in Salzsäure von 2 p. m. und Na_2CO_3 von 5 p. m., löst sich aber unter Albuminatbildung in Kalilauge von 10 p. c. Die Zusammensetzung des Chondro- und Osseoalbumoids geht aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

	C	H	N	S	O	
Osseoalbumoid . .	50,16	7,03	16,17	1,18	25,46	HAWK u. GIES.
Chondroalbumoid .	50,46	7,05	14,95	1,86	25,68	

Knochenerde.

Der anorganische Bestandteil des Knochengewebes, die sog. *Knochenerde*, welche nach dem vollständigen Verbrennen der organischen Substanz als eine weisse, spröde Masse zurückbleibt, besteht überwiegend aus Calcium und Phosphorsäure, enthält aber auch Kohlensäure nebst untergeordneten Mengen Magnesium, Chlor und Fluor. Das Eisen, welches man in der Knochenasche gefunden hat, gehört, wie es scheint, nicht der eigentlichen Knochensubstanz, sondern der Ernährungsflüssigkeit oder den übrigen Bestandteilen der Knochen an. Das in Spuren vorkommende Sulfat, rührt von der Chondroitinschwefelsäure

1) Zeitschr. f. Biologie **19**.
2) Amer. Journ. of Physiol. **5** u. **7**.

her (MÖRNER)[1]). Nach GABRIEL[2]) sind Kalium und Natrium wesentliche Bestandteile der Knochenerde.

Bezüglich der Art und Weise, wie die Mineralstoffe des Knochengewebes aneinander gebunden sind, gehen die Ansichten etwas auseinander. Das Chlor soll in apatitähnlicher Bindung vorkommen ($CaCl_2$, $3\,Ca_3P_2O_8$). Sieht man von dem Magnesium, dem Chlor und dem nach GABRIEL nur spurenweise vorkommenden Fluor ab, so kann man sich denken, dass die übrigen Mineralstoffe die Verbindung $3\,(Ca_3P_2O_8)CaCO_3$ darstellen. Nach GABRIEL findet die Zusammensetzung der Knochen- und Zahnasche ihren einfachsten Ausdruck in der Formel ($Ca_3(PO_4)_2 + Ca_5HP_3O_{13} +$ aqu), in welcher 2—3 p. c. Kalk durch Magnesia, Kali und Natron und 4—6 p. c. Phosphorsäure durch Kohlensäure, Chlor und Fluor vertreten sind.

Analysen der Knochenerde haben gelehrt, dass die Mineralbestandteile in einem ziemlich konstanten Mengenverhältnis, welches auch bei verschiedenen Tieren ziemlich dasselbe ist, zueinander stehen. Als Beispiele von der Zusammensetzung der Knochenerde werden hier folgende Analysen von ZALESKY[3]) angeführt. 1000 Teile Knochenerde enthielten:

Zusammensetzung der Knochenerde.

	Menschen	Ochsen	Schildkröten	Meerschweinchen
Calciumphosphat $Ca_3P_2O_8$	838,9	860,9	859,8	873,8
Magnesiumphosphat $Mg_3P_2O_8$	10,4	10,2	13,6	10,5
Calcium, an CO_2, Fl und Cl gebunden	76,5	73,6	63,2	70,3
CO_2	57,3	62,0	52,7	—
Chlor	1,8	2,0	—	1,3
Fluor[4])	2,3	3,0	2,0	—

Bei dem Veraschen entweicht jedoch stets etwas CO_2, so dass die Knochenasche nicht die gesamte CO_2 der Knochensubstanz enthält.

AD. CARNOT[5]) fand für die Asche der Knochen von Mensch, Ochs und Elefant folgende Zusammensetzung:

	Mensch		Ochs	Elefant
	Femur (Körper)	Femur (Kopf)	Femur	Femur
Calciumphosphat	874,5	878,7	857,2	900,3
Magnesiumphosphat	15,7	17,5	15,3	19,6
Calciumfluorid	3,5	3,7	4,5	4,7
Calciumchlorid	2,3	3,0	3,0	2,0
Calciumkarbonat	101,8	92,3	119,6	72,7
Eisenoxyd	1,0	1,3	1,3	1,5

Die Menge der organischen Substanz der Knochen, als Gewichtsverlust beim Glühen berechnet, schwankt etwa zwischen 300—520 p. m. Diese Schwankungen erklären sich teils aus der Schwierigkeit, die Knochensubstanz durch Trocknen ganz wasserfrei zu erhalten, und teils durch den sehr wechselnden Gehalt verschiedener Knochen an Blutgefässen, Nerven, Marksubstanz u. dgl.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

2) Ebenda **18**, wo auch die einschlägige Literatur sich findet.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch. S. 19.

4) Die Angaben über den Fluorgehalt sind streitig, vergl. HARMS, Zeitschr. f. Biologie **38**; JODLBAUER, ebenda **41**.

5) Compt. rend. **114**.

Menge der organischen Substanz des Knochengewebes.

Von einem wechselnden Gehalte an diesen Bildungen hängt wahrscheinlich auch der ungleiche Gehalt an organischer Substanz, welchen man in den kompakten und spongiösen Teilen desselben Knochens, wie auch in Knochen von verschiedenen Entwickelungsperioden derselben Tierart gefunden hat, ab. Das Dentin, welches verhältnismässig reines Knochengewebe ist, enthält nur 260—280 p. m. organische Substanz, und nach HOPPE-SEYLER[1]) ist es deshalb wahrscheinlich, dass die ganz reine Knochensubstanz eine konstante Zusammensetzung hat und nur etwa 250 p. m. organische Substanz enthält. Die Frage, ob diese Substanz mit der Knochenerde chemisch verbunden oder nur innig gemengt vorkomme, ist nicht entschieden.

Knochenmark.

Die Ernährungsflüssigkeit, welche die Masse des Knochens durchtränkt, hat man nicht isolieren können und man weiss nur, dass sie etwas Eiweiss und ausserdem auch etwas NaCl und Alkalisulfat enthält. Das gelbe Knochenmark enthält überwiegend Fett, welches aus Olein, Palmitin und Stearin besteht und welches nach ZINK[2]) von dem Fette anderer Körperteile desselben Tieres durch eine höhere Acetylzahl sich unterscheidet. Eiweiss hat man besonders in dem sogenannten roten Marke der spongiösen Knochen gefunden. Das Eiweiss besteht aus einem bei 47 bis 50° C gerinnenden Globulin (FORREST) und einem Nukleoproteid mit 1,6 p. c. Phosphor (HALLIBURTON)[3]), nebst Spuren von Albumin. Ausserdem enthält das Knochenmark sogen. Extraktivstoffe, wie Milchsäure, Hypoxanthin und Cholesterin, meistens aber Stoffe unbekannter Art.

Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skeletts.

Die verschiedene quantitative Zusammensetzung der verschiedenen Knochen des Skeletts rührt wahrscheinlich von einem verschiedenen Gehalte derselben an anderen Bildungen, wie Knochenmark, Blutgefässen u. a. her. Derselbe Umstand bedingt auch allem Anscheine nach den grösseren Gehalt der spongiösen Knochenpartien an organischer Substanz, den kompakten gegenüber. SCHRODT[4]) hat an einem und demselben Tiere (Hund) vergleichende Analysen der verschiedenen Teile des Skeletts ausgeführt und dabei wesentliche Unterschiede gefunden. Der Wassergehalt der frischen Knochen schwankte zwischen 138 und 443 p. m. Die Knochen der Extremitäten und des Schädels enthielten 138—222, die Rückenwirbel 168—443 und die Rippen 324—356 p. m. Wasser. Der Fettgehalt schwankte zwischen 13 und 269 p. m. Die grösste Fettmenge, 256—269 p. m., wurde in den langen, rohrförmigen Knochen gefunden, während in den kleinen, kurzen Knochen nur 13—175 p. m. Fett gefunden wurden. Die Menge der organischen Substanz, auf die frischen Knochen berechnet, war 150—300 p. m., und die Menge der Mineralbestandteile 290—563 p. m. Die grösste Menge Knochenerde wurde nicht, wie sonst allgemein angenommen worden ist, in dem Femur, sondern in den drei ersten Halswirbeln gefunden. Bei den Vögeln sind die Röhrenknochen reicher an Mineralsubstanzen als die platten Knochen (DÜRING), und den höchsten Gehalt daran hat man in dem Humerus gefunden (HILLER, DÜRING)[5]).

Über die Zusammensetzung der Knochen in verschiedenen Altern liegen

1) Physiol. Chem. S. 102—104.

2) Vergl. Chem. Zentralbl. 1897. I. S. 296.

3) FORREST, Journ. of Physiol. **17**; HALLIBURTON, ebenda **18**.

4) Zit. nach MALYS Jahresber. **6**.

5) HILLER, zit. nach MALYS Jahresber. **14**; DÜRING, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

nur spärliche Angaben vor. Durch Analysen von E. Voit an Knochen von Hunden und von Brubacher an Knochen von Kindern weiss man indessen, dass das Skelett mit zunehmendem Alter ärmer an Wasser und reicher an Asche wird. Graffenberger[1]) fand, dass bei Kaninchen höheren Alters, nämlich von $6^1/_2$ bis $7^1/_2$ Jahren, die Knochen nur 140—170 p. m. Wasser enthalten, während der Gehalt an Wasser in den Knochen ausgewachsener Kaninchen im Alter von 2—4 Jahren 200—240 p. m. beträgt. Die Knochen älterer Kaninchen sollen auch mehr kohlensaures und weniger phosphorsaures Calcium enthalten. Zusammensetzung der Knochen.

Die Zusammensetzung der Knochen verschiedener Tierklassen ist nur wenig bekannt. Die Knochen der Vögel sollen im allgemeinen etwas mehr Wasser als die der Säugetiere enthalten und die Knochen der Fische sollen die wasserreichsten sein. Die Knochen der Fische und Amphibien enthalten umgekehrt eine grössere Menge organische Substanz. Die Knochen der Pachydermen und der Cetaceen sollen viel Calciumkarbonat enthalten; die der körnerfressenden Vögel enthalten stets Kieselsäure. Die Knochenasche der Amphibien und Fische enthält Natriumsulfat. Die Knochen der Fische scheinen im allgemeinen mehr lösliche Salze als die anderer Tiere zu enthalten. Knochen verschiedener Tiere.

Um den Stoffwechsel der Knochen zu studieren, hat man eine Menge Fütterungsversuche mit kalkreicher, bezw. kalkarmer Nahrung ausgeführt. Die Ergebnisse sind aber oft zweideutig oder widersprechend gewesen. Auch die Versuche, den Kalk der Knochen durch andere alkalische Erden oder durch Tonerde zu substituieren, haben nicht eindeutige Resultate geliefert[2]). Nach dem Eingeben von Krapp hat man die Knochen der Versuchstiere nach einigen Tagen oder Wochen rot gefärbt gefunden; aber auch diese Versuche haben zu keinen sicheren Aufschlüssen über das Wachstum der Knochen oder den Stoffwechsel derselben geführt. Stoffwechsel der Knochen.

Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Rachitis und der Knochenerweichung, hat man angeblich in den Knochen ein Ossein gefunden, welches beim Sieden mit Wasser keinen typischen Leim gab. Sonst scheinen die pathologischen Verhältnisse hauptsächlich auf die quantitative Zusammensetzung der Knochen und besonders auf das Verhältnis zwischen organischer und anorganischer Substanz einzuwirken. Bei Exostosen und Osteosklerosen ist der Gehalt an organischer Substanz gewöhnlich vermehrt. In der Rachitis und der Osteomalacie ist die Menge der Knochenerde bedeutend vermindert. Durch Fütterung mit kalkarmer Nahrung hat man versucht, die Tiere rachitisch zu machen. Bei Versuchen an erwachsenen Tieren hat man hierbei einander widersprechende Versuchsergebnisse erhalten. Bei jungen, noch im Wachstum begriffenen Tieren hat Erwin Voit[3]) dagegen durch Mangel an Kalksalzen in der Nahrung rachitisähnliche Veränderungen hervorrufen können. Bei erwachsenen Tieren wurden die Knochen zwar auch infolge des Mangels an Kalksalzen nach längerer Zeit verändert, aber sie wurden nicht weich, sondern nur dünner, osteoporotisch. Pathologische Veränderungen.

1) Voit, Zeitschr. f. Biologie **16**; Brubacher, ebenda **27**; Graffenberger in Malys Jahresber. **21**.

2) Vergl. H. Weiske, Zeitschr. f. Biologie **31**.

3) Zeitschr. f. Biologie **16**.

Wirkung kalksalzarmer Nahrung.

Die Versuche, durch Zusatz von Milchsäure zu der Nahrung die Kalksalze aus den Knochen zu entfernen (HEITZMANN, HEISS, BAGINSKY)[1]), haben ebenfalls zu nicht ganz eindeutigen Resultaten geführt. Dagegen hat WEISKE durch Beigabe von verdünnter Schwefelsäure oder von Mononatriumphosphat zu dem Futter (vorausgesetzt, dass dieses selbst nicht eine alkalische Asche liefert) beim Schafe und Kaninchen den Mineralstoffgehalt der Knochen herabsetzen können. Bei längerer und ausschliesslicher Verabreichung von Futtermitteln, welche eine Asche von saurer Reaktion liefern (Cerealienkörner), hat WEISKE ferner selbst bei ausgewachsenen Herbivoren eine Verarmung der Knochen an Mineralsubstanzen beobachtet[2]). Einige Forscher sind übrigens der Ansicht, dass in der Rachitis und ebenso in der Osteomalacie eine Auflösung der Kalksalze durch Milchsäure in den Knochen geschehe. Man beruft sich hierbei auf den Umstand, dass O. WEBER und C. SCHMIDT[3]) in der cystenartig veränderten Knochensubstanz der osteomalacischen Knochen Milchsäure gefunden haben.

Gegen die Möglichkeit, dass bei der Osteomalacie Kalksalze von der Milchsäure gelöst und aus den Knochen weggeführt werden, haben hervorragende Forscher sich ausgesprochen. Sie haben nämlich hervorgehoben, dass die von der Milchsäure gelösten Kalksalze bei der Neutralisation der Säure durch das alkalische Blut sich wieder ausscheiden müssen. Ein solcher Einwand ist jedoch von keiner grösseren Bedeutung, weil das alkalische Blutserum in nicht geringem Grade die Fähigkeit Erdphosphate in Lösung zu halten hat. Gegen die Annahme einer Lösung der Kalksalze durch Milchsäure bei der Osteomalacie sprechen dagegen entschieden die Untersuchungen von LEVY[4]). Er hat nämlich gefunden, dass das normale Verhältnis $6\,PO_4 : 10\,Ca$ auch bei der Osteomalacie in allen Teilen der Knochen erhalten geblieben ist, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn eine Lösung der Knochenerde durch eine Säure stattfände. Die Abnahme der Phosphate erfolgt in demselben quantitativen Verhältnisse wie die der Karbonate, und bei der Osteomalacie geschieht also nach LEVY der Knochenabbau nach Art einer wirklichen Entkalkung, indem ein Molekül des Phosphatkarbonates nach dem andern entfernt wird.

Osteomalacie.

Rachitis.

In der Rachitis hat man eine zwischen 664 und 811 p. m. schwankende Menge organischer Substanz gefunden. Die Menge der anorganischen Stoffe war 189—336 p. m. Diese Zahlen beziehen sich, wie leicht ersichtlich, auf wasserfreie Substanz. Nach BRUBACHER sind rachitische Knochen reicher an Wasser und ärmer an Mineralstoffen, insbesondere Calciumphosphat, als die Knochen gesunder Kinder. Der Rachitis gegenüber zeichnet sich die Osteomalacie nicht selten durch einen bedeutenden Fettgehalt der Knochen, 230—290 p. m., aus; im übrigen scheint aber die Zusammensetzung so sehr zu schwanken, dass die Analysen nur wenig belehrend sind. In einem Falle von Osteomalacie fand CHABRIÉ[5]) in einem Knochen

---

1) HEITZMANN, MALYS Jahresber. 3, S. 229; HEISS, Zeitschr. f. Biologie 12; BAGINSKY, VIRCHOWS Arch. 87.

2) Vergl. MALYS Jahresber. 22; ferner WEISKE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20 und Zeitschr. f. Biologie 31.

3) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ: Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 19.

5) CHABRIÉ, Les phenomènes chim. de l'ossification, Paris 1895, S. 65.

einen grösseren Gehalt an Magnesium wie an Calcium. Die Asche enthielt nämlich 417 p. m. Phosphorsäure, 222 p. m. Kalk, 269 p. m. Magnesia und 86 p. m. Kohlensäure.

Das **Zahngewebe** schliesst sich in chemischer Hinsicht an das Knochengewebe nahe an.

Von den drei Hauptbestandteilen der Zähne, dem Dentin, dem Schmelze und dem Zement ist der letzgenannte Bestandteil, das *Zement*, als echtes Knochengewebe zu betrachten und als solches gewissermassen schon besprochen worden. Das *Dentin* hat, der Hauptsache nach, dieselbe Zusammensetzung wie das Knochengewebe, ist aber etwas ärmer an Wasser. Die organische Substanz gibt beim Kochen Leim, dabei werden aber die Zahnröhren nicht gelöst und sie können demnach nicht aus Kollagen bestehen. In dem Dentin hat man 260 bis 280 p. m. organische Substanz gefunden. Der *Schmelz* ist eine Epithelialbildung mit grossem Reichtum an Kalksalzen. Der Natur und Abstammung des Schmelzes entsprechend liefert die organische Substanz desselben keinen Leim. Der vollständig ausgebildete Schmelz ist das wasserärmste, härteste und an Mineralstoffen reichste Gewebe des Körpers. Bei erwachsenen Tieren enthält er fast kein Wasser, und der Gehalt an organischer Substanz beträgt nach verschiedenen Angaben 20—40—68 p. m. Das Mengenverhältnis des Calciums und der Phosphorsäure ist nach HOPPE-SEYLERS Analysen etwa dasselbe wie in der Knochenerde. Der Gehalt an Chlor ist nach HOPPE-SEYLER ein auffallend hoher, 0,3—0,5 p. c., während BERTZ[1]) die Asche des Schmelzes fast chlorfrei und die des Dentins sehr arm an Chlor fand. **Das Zahngewebe.**

CARNOT[2]), welcher das Dentin des Elefanten untersucht hat, fand in der Asche desselben 4,3 p. m. Calciumfluorid. In dem Elfenbein fand er nur 2,0 p. m. Das Dentin des Elefanten ist reich an Magnesiumphosphat, was in noch höherem Grade von dem Elfenbein gilt.

Der Gehalt an Fluor ist nach GABRIEL sehr gering und beträgt in Rinderzähnen höchstens 1 p. m. Er ist weder in den Zähnen überhaupt noch in dem Schmelze grösser als in den Knochen[3]). Nach GABRIEL ist ferner in dem Phosphate im Schmelze eine auffällig geringe, im Zahnbein eine auffällig grosse Menge von Kalk durch Magnesia ersetzt. Dies steht mit der Angabe von BERTZ im Einklange, derzufolge das Dentin etwa doppelt so viel Magnesia als der Schmelz enthält.

IV. Das Fettgewebe.

Die Membran der Fettzellen widersteht der Einwirkung von Alkohol und Äther. Sie wird weder von Essigsäure noch von verdünnten Mineralsäuren gelöst, löst sich aber in künstlichem Magensaft. Vielleicht besteht sie aus einer dem Elastin nahe verwandten Substanz. Der Inhalt der Fettzellen besteht ausser von Fett von einem gelben Farbstoff, welcher beim Abmagern weniger rasch

1) Vergl. MALYS Jahresber. **30**.

2) Compt. rend. **114**.

3) Vergl. Fussnote 4, S. 369.

als das Fett schwindet, weshalb auch das Unterhautzellgewebe sehr magerer Leichen eine dunkelorangerote Farbe hat. Die nach vollständigem Verschwinden des Fettes zurückbleibenden fettarmen oder fast fettfreien Zellen, die „serumhaltigen Fettzellen", haben wie es scheint ein eiweisshaltiges, wasserreiches Protoplasma.

Das Fettgewebe enthält um so weniger Wasser je reicher an Fett es ist. SCHULZE und REINECKE[1]) fanden in 1000 Teilen

Fettgewebe.

	Wasser	Membrane	Fett
Fettgewebe vom Ochsen	99,7	16,6	883,7
„ „ Schaf	104,8	16,4	878,8
„ „ Schwein	64,4	13,6	922,0

Das in den Fettzellen enthaltene Fett besteht hauptsächlich aus Triglyzeriden der Stearin-, Palmitin- und Ölsäure. Ausserdem kommen besonders in gewissen Fetten auch Glyzeride anderer Fettsäuren vor (vergl. Kap. 4). In allem Tierfett sind übrigens, wie zuerst von FR. HOFMANN[2]) besonders gezeigt wurde, auch freie, nicht flüchtige Fettsäuren in geringer Menge vorhanden.

Das Menschenfett ist verhältnismässig reich an Olein, dessen Menge im Unterhautfettgewebe 70—80 p. c. und etwas darüber beträgt.[3]) Bei Neugeborenen ist es ärmer an Ölsäure als beim Erwachsenen (KNÖPFELMACHER, SIEGERT, JAECKLE); der Gehalt an Olein nimmt aber bis gegen Ende des ersten Jahres zu, wo er etwa derselbe wie beim Erwachsenen ist. Die Zusammensetzung des Fettes ist übrigens beim Menschen wie bei verschiedenen Individuen derselben Tierart eine ziemlich wechselnde, was wohl mit der Nahrung im Zusammenhange steht. Nach den Untersuchungen von HENRIQUES und HANSEN ist das Fett des Unterhautfettgewebes reicher an Olein als das der inneren Organe, was auch LEICK und WINKLER[4]) beobachtet haben. Bei Tieren mit einem dicken Unterhautfettpolster sollen nach HENRIQUES und HANSEN die äusseren Schichten desselben reicher an Olein als die inneren sein. Das Fett der kaltblütigen Tiere ist besonders reich an Olein. Bei den Haustieren hat das Fett nach AMTHOR und ZINK eine weniger ölartige Konsistenz und eine niedrigere Jod- und Acetylzahl als bei den entsprechenden, wild lebenden Tieren. Unter pathologischen Verhältnissen kann das Fett recht bedeutende Schwankungen zeigen. Das Fett der Lipome scheint nach JAECKLE etwas ärmer an Lecithin als anderes Fett zu sein.

Fett verschiedener Gewebe.

Die Eigenschaften des Fettes im allgemeinen und der drei wichtigsten Fettarten insbesondere sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, weshalb auch das Hauptinteresse hier an die Entstehung des Gewebefettes sich anknüpft.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. **142**.

2) LUDWIG-Festschrift 1874.

3) Vergl. JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** (Literatur).

4) KNÖPFELMACHER, Jahrbuch f. Kinderheilkunde (N. F.) **45** (ältere Literatur); SIEGERT, HOFMEISTERS Beitr. **1**; JAECKLE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36** (Literatur); HENRIQUES u. HANSEN, Skand. Arch. f. Physiol. **11**; LEICK u. WINKLER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**.

Die Abstammung des Fettes im Organismus kann eine verschiedene sein. Das Fett des Tierkörpers kann nämlich teils aus resorbiertem, in den Geweben deponiertem Nahrungsfett und teils aus in dem Organismus aus anderen Stoffen, Eiweisskörpern oder Kohlehydraten, entstandenem Fett bestehen.

Dass das im Darmkanale resorbierte Fett der Nahrung von den Geweben zurückgehalten werden kann, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. RADZIEJEWSKI, LEBEDEFF und MUNK haben Hunde mit fremdem Fett, wie Leinöl, Hammeltalg und Rüböl gefüttert und darnach das verfütterte Fett in den Geweben wiedergefunden. HOFMANN liess Hunde so lange hungern, bis sie anscheinend ihr eigenes Körperfett verloren hatten, und fütterte sie dann mit grossen Mengen Fett und nur wenig Eiweiss. Da die Tiere später getötet wurden, fand er in ihnen eine so grosse Menge Fett, dass sie, eine Fettbildung von Eiweiss angenommen, lange nicht von dem aufgenommenen Eiweiss hätte gebildet sein können, sondern zum wesentlichen Teil von dem mit der Nahrung aufgenommenen Fette herrühren musste. Zu ähnlichen Resultaten bezüglich des Verhaltens des resorbierten Fettes im Organismus gelangten auch PETTENKOFER und VOIT in ihren nach einer anderen Methode ausgeführten Versuchen. MUNK hat auch gefunden, dass bei Verfütterung von freien Fettsäuren diese ebenfalls in den Geweben abgelagert werden, aber nicht als solche, sondern erst nachdem sie auf dem Wege vom Darme zum Ductus thoracicus eine Synthese mit Glyzerin zu Neutralfett erfahren haben, und endlich ist der Zusammenhang zwischen Nahrungs- und Körperfett von anderen, namentlich von ROSENFELD, erwiesen worden. In der letzten Zeit haben ferner CORONEDI und MARCHETTI und besonders WINTERNITZ [1]) gezeigt, dass auch jodiertes Fett aus dem Darmkanale aufgenommen wird und in den verschiedenen Organen zum Ansatz gelangen kann. Ursprung des Fettes im Tierkörper.

Als Mutterstoffe des im Organismus gebildeten Fettes können die Eiweissstoffe und die Kohlehydrate in Betracht kommen.

Einen Beweis für die *Fettbildung aus Eiweiss* hat man in der Entstehung des sogen. Leichenwachses, Adipocire, einer aus reichlichen Mengen Fettsäuren, Ammoniak- und Kalkseifen bestehenden Masse, in welche eiweissreiche Leichenteile bisweilen umgewandelt werden, sehen wollen. Die Beweiskraft dieser Beobachtung ist jedoch vielfach angezweifelt worden, und man hat die Entstehung des Leichenwachses in verschiedener Weise zu erklären versucht. Nach den Untersuchungen von KRATTER und K. B. LEHMANN will es jedoch scheinen, als wäre es auf experimentellem Wege gelungen, eiweissreiche tierische Gewebe (Muskeln) durch anhaltende Einwirkung von Wasser in Leichenwachs umzuwandeln. Abgesehen davon, dass, wie SALKOWSKI gezeigt hat, bei der Entstehung des Leichenwachses das Fett selbst in der Weise sich beteiligen kann, dass das Olein unter Bildung von festen Fettsäuren sich zersetzt, ist hier- Leichenwachs.

1) CORONEDI u. MARCHETTI zit. bei WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; im übrigen kann bezüglich der Literatur über Fettbildung auf ROSENFELD: Fettbildung, in Ergebnisse der Physiologie **1**, Abt. 1 verwiesen werden.

bei aber zu bedenken, dass bei der Leichenwachsbildung niedere Organismen unzweifelhaft mitbeteiligt sind. Aus diesen und anderen Gründen ist auch die Beweiskraft des Leichenwachses für eine Fettbildung aus Eiweiss von mehreren Forschern bestritten worden.

Fett-degeneration.

Ein anderer, der pathologischen Chemie entlehnter Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss war die Fettdegeneration. Besonders auf Grund der Untersuchungen von BAUER an Hunden und LEO an Fröschen hatte man nämlich angenommen, dass wenigstens bei der akuten Phosphorvergiftung eine Fettdegeneration mit Fettbildung auf Kosten des Eiweisses geschieht. Sowohl gegen diese älteren wie gegen die neueren, von POLIMANTI ausgeführten Untersuchungen, welche eine Fettbildung aus Eiweiss bei der Phosphorvergiftung beweisen sollen, sind indessen von PFLÜGER so schwer wiegende Einwendungen erhoben worden, dass man eine solche Fettbildung nicht als bewiesen betrachten kann. Neuere Untersuchungen von ATHANASIU, TAYLOR und namentlich von ROSENFELD [1]) haben dann gezeigt, dass hierbei keine Fettneubildung aus Eiweiss, sondern vielmehr eine Fetteinwanderung (ROSENFELD) stattfindet.

Fettbildung aus Eiweiss.

Einen anderen, mehr direkten Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss hat HOFMANN zu liefern versucht. Er experimentierte mit Fliegenmaden. Einen Teil derselben tötete er und bestimmte deren Gehalt an Fett. Den Rest liess er in Blut, dessen Gehalt an Fett ebenfalls bestimmt worden, sich entwickeln, tötete sie nach kurzer Zeit und analysierte sie dann. Er fand dabei in ihnen 7 bis 11 Mal so viel Fett als die anfangs analysierten Maden und das Blut zusammen enthalten hatten. Gegen die Beweiskraft dieser Versuche hat indessen PFLÜGER [2]), wie es scheint mit Recht, die Einwendung gemacht, dass in dem Blute unter diesen Verhältnissen ungeheuere Mengen von niederen Pilzen sich entwickeln, welche den Maden als Nahrung dienen und welche in ihren Zellenleibern Fette und Kohlehydrate aus den verschiedenen Bestandteilen des Blutes und dessen Zersetzungsstoffen gebildet haben können.

Fettbildung aus Eiweiss.

Als ein schwerwiegender Beweis für eine Fettbildung aus Eiweiss sind die Untersuchungen von PETTENKOFER und VOIT oft angeführt worden. Diese Forscher fütterten Hunde mit grossen Mengen möglichst fettarmen Fleisches und fanden dabei in den Exkreten sämtlichen Stickstoff, aber nur einen Teil des Kohlenstoffes wieder. Zur Erklärung von diesem Verhalten hat man die Annahme gemacht, dass das Eiweiss im Organismus in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Teil sich spalte, von denen jener zuletzt in die stickstoffhaltigen Endprodukte, Harnstoff u. a. zerfallen, dieser dagegen im Organismus als Fett zurückgehalten werden soll (PETTENKOFER und VOIT).

Durch eine eingehende Kritik der von PETTENKOFER und VOIT ausge-

1) BAUER, Zeitschr. f. Biologie **7**; LEO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; POLIMANTI, PFLÜGERS Arch. **70**; PFLÜGER, ebenda **51** (Literatur über Fettbildung aus Eiweiss) und **71**, ATHANASIU, ebenda **74**; TAYLOR, Journ. of experim. Medicine **4**, siehe im übrigen Fussnote 6, S. 240.

2) Vergl. ROSENFELD, Fettbildung. Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1.

führten Versuche und eine sorgfältige Umrechnung ihrer Bilanzrechnungen ist indessen PFLÜGER zu der Ansicht gelangt, dass diese, vor einer langen Reihe von Jahren ausgeführten und für die damalige Zeit gewiss sehr verdienstvollen Untersuchungen mit gewissen Mängeln behaftet sind und eine Fettbildung aus Eiweiss nicht beweisen. Gegen diese Untersuchungen macht er besonders geltend, dass die genannten Forscher von einer falschen Annahme über die Elementarzusammensetzung des Fleisches ausgegangen sind, und dass der Gehalt an Stickstoff von ihnen zu niedrig, der Gehalt an Kohlenstoff dagegen zu hoch angenommen wurde. Das Verhältnis von Stickstoff zu Kohlenstoff im fettarmen Fleische wurde nämlich von VOIT gleich 1 : 3,68 angenommen, während es nach PFLÜGER für fettfreies Fleisch nach Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,22 und nach RUBNER ohne Abzug des Glykogens gleich 1 : 3,28 ist. Durch Umrechnung der Versuche mit diesen Koeffizienten kommt PFLÜGER zu dem Schluss, dass die Annahme einer Fettbildung aus Eiweiss in ihnen keine Stütze findet. Fettbildung aus Eiweiss.

Diesen Einwendungen gegenüber haben allerdings E. VOIT und M. CREMER durch neue Fütterungsversuche eine Fettbildung aus Eiweiss zu beweisen versucht, aber auch die Beweiskraft dieser neuen Untersuchungen wird von PFLÜGER in Abrede gestellt. In einem von KUMAGAWA[1]) an einem Hunde ausgeführten Fütterungsversuch mit fettarmem Fleisch (von bekanntem Gehalt an Ätherextrakt, Glykogen, Stickstoff, Wasser und Asche) konnte ebenfalls eine Fettbildung aus Eiweiss nicht konstatiert werden. Nach KUMAGAWA hat der Tierkörper unter normalen Verhältnissen keine Fähigkeit, Fett aus Eiweiss zu bilden.

Von mehreren französischen Forschern, unter denen besonders CHAUVEAU, GAUTIER und KAUFMANN[2]) zu nennen sind, wird indessen eine Fettbildung aus Eiweiss als etwas fast sicher Bewiesenes angenommen. In neuerer Zeit hat namentlich KAUFMANN nach einer, in einem folgenden Kapitel (18) erwähnten Methode, welche das Studium der Stickstoffausscheidung und des respiratorischen Gaswechsels mit Berücksichtigung der gleichzeitigen Wärmebildung gestattet, neue Beweise für diese Ansicht zu liefern versucht. Fettbildung aus Eiweiss.

Da man darüber ziemlich einig ist, dass Kohlehydrate, sowohl Glykogen wie Zucker, aus Eiweiss entstehen können, kann die Möglichkeit einer indirekten Fettbildung aus Eiweiss mit einem Kohlehydrate als Zwischenstufe selbstverständlich nicht in Abrede gestellt werden. Für eine direkte Fettbildung aus Eiweiss, ohne Kohlehydrate als Zwischenstufe, sind aber bisher keine strenge bindenden Beweise angeführt worden.

Nach CHAUVEAU und KAUFMANN soll bei der direkten Fettbildung aus Eiweiss das Fett neben Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als ein Zwischen-

---

1) Vergl. ROSENFELD, Ergebnisse der Physiologie I., Abt. 1.

2) KAUFMANN, Arch. de Physiologie (5) 8, wo auch die Arbeiten von CHAUVEAU u. GAUTIER zitiert sind.

produkt bei der Oxydation des Eiweisses entstehen, während GAUTIER dagegen eine Fettbildung aus Eiweiss durch Spaltung ohne Sauerstoffaufnahme annimmt. DRECHSEL[1]) hat die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, dass im Eiweissmoleküle ursprünglich wahrscheinlich keine Radikale mit mehr als sechs oder neun Kohlenstoffatomen enthalten sind. Wenn überhaupt Fett aus Eiweiss im Tierkörper entsteht, muss es also infolge hiervon nach DRECHSEL bei der Fettbildung nicht um eine Abspaltung von Fett aus Eiweiss, sondern vielmehr um eine Synthese aus primär entstandenen, kohlenstoffärmeren Spaltungsprodukten des Eiweisses sich handeln.

Fettbildung aus Eiweiss.

Eine *Fettbildung aus Kohlehydraten* im Tierkörper wurde zuerst von LIEBIG angenommen. Diese Ansicht wurde aber eine Zeitlang bekämpft, und man war bis vor einiger Zeit allgemein der Meinung, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten nicht nur unbewiesen, sondern auch unwahrscheinlich sei. Den von LIEBIG beobachteten und bewiesenen, unzweifelhaft grossen Einfluss der Kohlehydrate auf die Fettbildung suchte man durch die Annahme zu erklären, dass die letzteren statt des resorbierten oder aus dem Eiweiss gebildeten Fettes verbrannt wurden und also eine das Fett ersparende Wirkung haben würden. Durch eine Menge von Fütterungsversuchen mit einseitig kohlehydratreicher Nahrung, von LAWES und GILBERT, SOXHLET, TSCHERWINSKY, MEISSL und STROMER (an Schweinen), B. SCHULTZE, CHANIEWSKI, E. VOIT und C. LEHMANN (an Gänsen), J. MUNK, RUBNER und LUMMERT[2]) (an Hunden), scheint es indessen nunmehr ganz sicher bewiesen zu sein, dass eine direkte Fettbildung aus Kohlehydraten wirklich vorkommt. Die Art und Weise, wie diese Fettbildung zu stande kommt, ist jedoch unbekannt. Da in den Kohlehydraten keine so vielgliederigen Kohlenstoffketten wie in den Fettarten enthalten sind, muss die Fettbildung aus den Kohlehydraten eine Synthese sein, bei welcher, da die Gruppe CHOH hierbei in CH_2 übergeführt wird, auch eine Reduktion stattfinden muss.

Fettbildung aus Kohlehydraten.

In Analogie mit der Ansicht NENCKIS über die Buttersäuregärung, wonach aus dem Zucker Milchsäure und aus dieser CO_2H_2 und Acetaldehyd (C_2H_4O) entstehen, aus welchem letzteren dann, unter Vereinigung von zwei Molekülen, die Buttersäure entstehen soll, hat MAGNUS-LEVY[3]) die Fettsäurebildung aus Kohlehydraten im Tierkörper durch Synthese aus dem Aldehyde und Reduktion zu erklären versucht. Man könnte sich nämlich nach ihm den Vorgang in etwa folgender Weise vorstellen: **a** $9\,C_3H_6O_3 = 9\,C_2H_4O + 9\,H_2 + CO_2$ und **b** $9\,C_2H_4O + 7\,H_2 = C_{18}H_{36}O_2$ (Stearinsäure) $+ 7\,H_2O$.

Entstehung der Fettsäuren.

1) Artikel Eiweisskörper in LADENBURGS Handwörterb. d. Chem. **3**, S. 543.

2) LAWES u. GILBERT, Philos. Transact. 1859, Part. 2; SOXHLET, vergl. MALYS Jahresber. **11**; TSCHERWINSKY, ebenda **13**; MEISSL u. STROMER, Wien. Sitzungsber. **88**, Abt. 3; SCHULTZE, MALYS Jahresber. **11**; CHANIEWSKI, Zeitschr. f. Biologie **20**; VOIT u. LEHMANN, vergl. C. VOIT, Sitzungsber. d. k. bayer. Akad. d. Wissensch. 1885; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. **101**; RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **22**; LUMMERT, PFLÜGERS Arch. **71**.

3) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

Nach Verfütterung von sehr grossen Kohlehydratmengen hat man in einzelnen Fällen die Relation zwischen eingeatmetem Sauerstoff und ausgeatmeter Kohlensäure, d. h. den respiratorischen Quotienten $\frac{CO_2}{O}$, grösser als 1 gefunden (HANRIOT und RICHET, BLEIBTREU, KAUFMANN, LAULANIÉ[1]). Man erklärt dies durch die Annahme, dass hierbei unter Abspaltung von Kohlensäure und Wasser, ohne Aufnahme von Sauerstoff, Fett aus dem Kohlehydrate gebildet wird. Dieses Ansteigen des respiratorischen Quotienten rührt übrigens zum Teil auch von der gesteigerten Verbrennung der Kohlehydrate her.

Respiratorischer Quotient.

Bei sehr fettreicher Nahrung werden reichliche Mengen Fett in das Fettgewebe abgelagert, um bei unzureichender Nahrung rasch verbraucht zu werden. Es gibt wohl auch kaum irgend eines der verschiedenen Gewebe, welches während des Hungerns so rasch abnimmt wie das Fettgewebe. In diesem Gewebe hat also der Organismus ein Depot, in welches ein als Kraftquelle dienender äusserst wichtiger Nährstoff bei reichlicher Nahrungszufuhr abgelagert und von welchem er bei unzureichender Nahrung, in dem Masse wie es nötig ist, wieder abgegeben wird. Dass das Fettgewebe, abgesehen von dieser Bedeutung, auch als schlechter Wärmeleiter ein wichtiges Mittel zur Regulierung der Wärmeverluste des Körpers darstellt, ist ebenso einleuchtend, wie es offenbar ist, dass das Fettgewebe als Ausfüllungsmittel gewisser Höhlen und als Schutzmittel gewisser innerer Organe von der grössten Bedeutung sein muss.

Aufgaben des Fettgewebes.

1) HANRIOT u. RICHET, Annal de chim. et de Phys. (6) 22; BLEIBTREU, PFLÜGERS Arch. 56 u. 85; KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) 8; LAULANIÉ, ebenda, S. 791.

Elftes Kapitel.

Die Muskeln.

Quergestreifte Muskeln.

Beim Studium der Muskeln muss die Hauptaufgabe der physiologischen Chemie die sein, die verschiedenen morphologischen Elemente des Muskels zu isolieren und jedes Element für sich zu untersuchen. Des komplizierten Baues des Muskels wegen ist dies jedoch bisher fast gar nicht möglich gewesen, und bis auf einige wenige mikrochemische Reaktionen hat man sich bisher mit der Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Muskelfaser als Ganzes begnügen müssen.

Jedes Muskelrohr und jede Muskelfaser besteht aus einer Hülle, dem Sarkolemma, welches aus einer elastinähnlichen Substanz zu bestehen scheint, und einem eiweissreichen Inhalt. Dieser letztere, welcher im Leben kontraktionsfähig ist, reagiert bei dem lebenden, ruhenden Muskel alkalisch oder richtiger amphoter mit vorherrschender Wirkung auf rotes Lackmuspapier. RÖHMANN hat gefunden, dass der frische, ruhende Muskel für rotes Lackmoid eine alkalische und für braunes Curcumapapier eine saure Reaktion zeigt. Aus dem Verhalten dieser Farbstoffe zu verschiedenen Säuren und Salzen zieht er ferner den Schluss, dass in dem frischen Muskel die Alkalescenz für Lackmoid durch saures kohlensaures Alkali, Diphosphat und wahrscheinlich auch durch die Alkaliverbindungen von Eiweisskörpern, die saure Reaktion für Curcuma dagegen hauptsächlich durch Monophosphat bedingt ist. Der tote Muskel reagiert sauer, oder richtiger: die Acidität für Curcuma nimmt beim Absterben des Muskels zu, die Alkalescenz für Lackmoid dagegen ab. Der Unterschied rührt von einem grösseren Gehalte des toten Muskels an Monophosphat her, und nach RÖHMANN findet sich weder in dem einen noch in dem anderen Falle freie Milchsäure vor[1]).

Inhalt der Muskelröhren.

---

[1]) Die Angaben über die Reaktion des Muskels und die Ursache derselben sind streitig. Man vergl. hierüber: RÖHMANN, PFLÜGERS Arch. 50 u. 55, und HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31 u. 38. In diesen Aufsätzen findet man auch die einschlägige Literatur.

Sieht man von den noch etwas streitigen Angaben über die feinere Struktur des Muskels ab, so kann man in den quergestreiften Muskelröhren zwischen zwei Hauptbestandteilen unterscheiden, der doppelt brechenden, anisotropen, und der einfach brechenden, isotropen, Substanz. Behandelt man die Muskelfaser mit eiweisslösenden Reagenzien, wie verdünnter Salzsäure, Sodalösung oder Magensaft, so quillt sie stark und zerfällt in Querscheibchen „BOWMANS *Discs.*“ Bei der Einwirkung von Alkohol, Chromsäure, siedendem Wasser oder im allgemeinen von solchen Reagenzien, welche eine Schrumpfung hervorrufen, zerfällt die Faser der Länge nach in Fibrillen; und diese Verhältnisse zeigen also, dass in den Bau der Muskelfasern mehrere, chemisch differente Substanzen verschiedener Löslichkeit eingehen.

Verhalten der Muskelfasern zu Reagenzien.

Als Hauptbestandteil der aus doppeltbrechender Substanz bestehenden Querscheibchen gibt man gewöhnlich einen Eiweisskörper, das Myosin, an, während die isotrope Substanz die Hauptmasse der übrigen Eiweissstoffe des Muskels wie auch wenigstens die Hauptmasse der Extraktivstoffe desselben enthalten soll. Nach einer Beobachtung DANILEWSKYS, die von J. HOLMGREN[1]) bestätigt wurde, kann man indessen mit einer 5 prozentigen Salmiaklösung das Myosin vollständig aus dem Muskel extrahieren, ohne die Struktur desselben zu verändern, was der obigen Annahme widerspricht. Nach DANILEWSKY soll die Struktur des Muskels wesentlich an die Gegenwart einer anderen, eiweissartigen, in Salmiaklösung nur quellenden, aber nicht löslichen Substanz gebunden sein. Für den Bau des Muskels dürften jedenfalls unter allen Umständen die Eiweisskörper desselben, welche auch die Hauptmasse seiner festen Stoffe darstellen, von der grössten Bedeutung sein.

Beziehungen der Eiweissstoffe zu der Struktur des Muskels.

Eiweisskörper des Muskels.

Wie das Blut eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Blutplasma, enthält, welches unter Abscheidung von Fibrin eine nicht gerinnbare Flüssigkeit, das Blutserum, liefert, so enthält auch der lebende Muskel, wenigstens bei Kaltblütern, wie dies zuerst von KÜHNE gezeigt worden, eine spontan gerinnende Flüssigkeit, das Muskelplasma, welches unter Abscheidung eines Eiweisskörpers, des Myosins, gerinnt und dann ebenfalls ein Serum liefert. Diejenige noch gerinnbare Flüssigkeit, welche durch Auspressen aus dem lebenden Muskel erhalten wird, nennt man *Muskelplasma*, diejenige dagegen, welche man aus dem toten Muskel erhält, wird *Muskelserum* genannt. Diese zwei Flüssigkeiten enthalten also wenigstens z. Teil verschiedene Eiweisskörper.

Muskelplasma und Muskelserum.

Das Muskelplasma wurde zuerst von KÜHNE aus Froschmuskeln und später nach derselben Methode von HALLIBURTON aus Muskeln warmblütiger Tiere, besonders Kaninchen, dargestellt. Das Prinzip der Methode ist folgendes. Unmittelbar nach dem Töten des Tieres wird aus den Muskeln das Blut mittelst Durchleitens einer stark abgekühlten Kochsalzlösung von 5—6 p. m. ausge-

1) DANILEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; J. HOLMGREN, MALYS Jahresber. 23.

Muskelplasma.

gewaschen. Dann lässt man die schleunigst zerschnittenen Muskeln schnell durchfrieren, so dass sie in gefrorenem Zustande zu einer feinen Masse „Muskelschnee“ zerrieben werden können. Diese Masse wird nun in der Kälte stark gepresst, und die dabei abtropfende Flüssigkeit wird als Muskelplasma bezeichnet. Nach v. FÜRTH[1]) ist indessen das Abkühlen oder Gefrierenlassen nicht notwendig. Es ist genügend, die wie oben blutfrei gemachten Muskeln, auch von Warmblütern, mit Kochsalzlösung von 6 p. m. zu extrahieren.

Muskelplasma.

Das Muskelplasma stellt eine, bei verschiedenen Tieren etwas verschieden, gelblich bis bräunlich gefärbte Flüssigkeit von alkalischer Reaktion dar. Das Muskelplasma des Frosches gerinnt langsam spontan bei etwas über 0° C, rasch dagegen bei Körpertemperatur. Das Muskelplasma der Säugetiere gerinnt dagegen nach v. FÜRTH selbst bei Zimmertemperatur sehr langsam und so spärlich, dass es kaum von einem, der Blutgerinnung vergleichbaren Vorgange die Rede sein kann. Es kann sogar fraglich sein, ob es überhaupt bei den Warmblütern ein wahres Muskelplasma gibt, bezw., ob die aus solchen Muskeln bisher gewonnene Flüssigkeit das unveränderte Plasma des lebenden Muskels repräsentiert. Nach KÜHNE und v. FÜRTH bleibt die Reaktion bei der Gerinnung alkalisch, während sie nach HALLIBURTON, STEWART und SOLLMANN dagegen sauer wird. Nach der älteren Ansicht besteht das Gerinnsel aus einem Globulin, dem Myosin, nach v. FÜRTH besteht es dagegen aus zwei geronnenen Eiweissstoffen, dem Myosinfibrin und dem Myogenfibrin.

Eiweissstoffe.

Die Lehre von den Eiweissstoffen des Muskels wie auch die Nomenklatur der letzteren ist in neuerer Zeit sehr verändert worden, und es ist nunmehr fraglich, ob bei den Warmblütern ein wesentlicher Unterschied zwischen den Eiweissstoffen des Muskelplasmas und des Muskelserums besteht. Trotzdem dürfte es bei der unklaren Lage dieser Frage fortwährend angemessen sein, die Eiweissstoffe des toten Muskels und diejenigen des sogen. Muskelplasmas gesondert zu besprechen.

Eiweissstoffe.

Die Eiweissstoffe des toten Muskels sind teils löslich in Wasser oder verdünnten Salzlösungen, teils sind sie darin unlöslich. Zu der ersten Gruppe gehören das Myosin und Muskulin und ferner die nur in sehr unbedeutender Menge vorkommenden, vielleicht nur von rückständiger Lymphe herrührenden zwei Stoffe, Myoglobulin und Myoalbumin. Zu der zweiten Gruppe gehören die Stromasubstanzen des Muskelrohres.

Myosin.

Das **Myosin**, welches von KÜHNE entdeckt wurde, bildet die Hauptmasse der löslichen Eiweisskörper des toten Muskels, und man hat es früher allgemein als das wesentlichste Gerinnungsprodukt des Muskelplasmas betrachtet. Mit dem Namen Myosin bezeichnete aber KÜHNE, wie es scheint, auch die Muttersubstanz des Plasmagerinnsels, und diese Muttersubstanz hat man auch bisweilen als den

1) Vergl. KÜHNE, Untersuchungen über das Protoplasma, Leipzig 1864, S. 2; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. 8; v. FÜRTH, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36** u. **37**; HOFMEISTERS Beitr. **3** und Ergebnisse der Physiol. **1**, Abt. 1; STEWART u. SOLLMANN, Journ. of Physiol. **24**.

Hauptbestandteil des kontraktilen Protoplasmas betrachtet. Die Angaben über das Vorkommen von Myosin in anderen Organen als den Muskeln scheinen indessen einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein. Die Menge des Myosins in den Muskeln verschiedener Tiere soll nach DANILEWSKY[1]) zwischen 30—110 p. m. schwanken.

Das Myosin, wie man es aus toten Muskeln erhält, ist ein Globulin, dessen elementäre Zusammensetzung nach CHITTENDEN und CUMMINS[2]) im Mittel die folgende ist: **C** 52,28; **H** 7,11; **N** 16,77; **S** 1,27 und **O** 22,03 p. c. Scheidet sich das Myosin in Fasern aus, oder lässt man eine mit einer minimalen Alkalimenge bereitete Myosinlösung auf dem Objektglase zu einer Gallerte eintrocknen, so kann das Myosin doppeltbrechend erhalten werden. Es hat die allgemeinen Eigenschaften der Globuline und ist dementsprechend unlöslich in Wasser aber löslich in verdünnten Salzlösungen wie auch in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien, durch welche es leicht in Albuminat verwandelt wird. Es wird von NaCl, bis zur Sättigung eingetragen, wie auch von $MgSO_4$, bei einem Gehalte der Lösung an 94 p. c. kristallwasserhaltigem Salz, vollständig gefällt (HALLIBURTON). Das gefällte Myosin wird leicht unlöslich. Wie das Fibrinogen gerinnt das Myosin in kochsalzhaltiger Lösung bei etwa + 56° C, unterscheidet sich aber von jenem dadurch, dass es unter keinen Umständen in Faserstoff übergeht. Die Gerinnungstemperatur soll übrigens nach CHITTENDEN und CUMMINS nicht nur für Myosin verschiedener Abstammung, sondern auch für ein und dasselbe Myosin in verschiedenen Salzlösungen eine etwas verschiedene sein. Eigenschaften.

Die Darstellung des Myosins kann (nach HALLIBURTON) in der Weise geschehen, dass der Muskel erst mit einer 5 prozentigen Lösung von Magnesiumsulfat extrahiert wird. Das filtrierte Extrakt versetzt man dann mit so viel Magnesiumsulfat in Substanz, dass auf je 100 ccm Flüssigkeit etwa 50 g Salz kommen. Hierbei scheidet sich das sogenannte Paramyosinogen oder Muskulin aus. Die hiervon abfiltrierte Flüssigkeit wird nun mit so viel Magnesiumsulfat versetzt, dass in je 100 ccm Flüssigkeit 94 g Salz gelöst sind. Das nun sich ausscheidende Myosin wird abfiltriert, in Wasser mit Hilfe des rückständigen Salzes gelöst, durch Verdünnung mit Wasser gefällt und, wenn nötig, durch Auflösung in verdünnter Salzlösung und Ausfällung mit Wasser gereinigt. Darstellung des Myosins.

Die ältere, vielleicht gewöhnlichste Darstellungsmethode besteht darin, dass man nach DANILEWSKY[3]) den Muskel mit Salmiaklösung von 5—10 p. c. extrahiert, durch starkes Verdünnen mit Wasser das Myosin aus dem Filtrate fällt, den Niederschlag wieder in Salmiaklösung auflöst und das Myosin aus dieser Lösung entweder durch Verdünnung mit Wasser oder durch Entfernung des Salzes mittelst Dialyse fällt.

Das **Muskulin**[4]), von HALLIBURTON Paramyosinogen, von v. FÜRTH

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7.

2) Studies from Yale College, New Haven 3, 1889, S. 115.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 5, S. 158.

4) Da noch keine überzeugenden Gründe für die Identität des bisher als Myosin bezeichneten Globulins und des Paramyosinogens vorliegen, und da ferner die Anwendung des Namens Myosin für letztere Substanz leicht Verwirrung hervorrufen kann, hat Verf. keinen Grund gefunden, den ältesten Namen Muskulin (NASSE) zu verlassen.

Myosin genannt, ist ein Globulin, welches durch seine niedrige Gerinnungstemperatur, etwa + 47° C, welche jedoch bei verschiedenen Tiergattungen etwas wechseln kann (+ 45° bei Fröschen, + 51° C bei Vögeln), charakterisiert ist. Es wird leichter als das Myosin von NaCl oder $MgSO_4$ (50 p. c. kristallwasserhaltigem Salz) vollständig gefällt. Nach v. FÜRTH wird es durch Ammoniumsulfat bei einer Konzentration von 12—24 p. c. Salz gefällt. Extrahiert man den toten Muskel mit Wasser, so geht das Muskulin zum Teil auch in Lösung über und kann durch vorsichtiges Ansäuern gefällt werden. Aus einer verdünnten Salzlösung scheidet es sich durch Dialyse aus. Das Muskulin geht leicht in eine unlösliche Modifikation über, die v. FÜRTH „*Myosinfibrin*" genannt hat. Das Muskulin wird von v. FÜRTH Myosin genannt, weil es nach ihm nichts anderes als Myosin sein soll. Da indessen das Muskulin eine niedrigere Gerinnungstemperatur und eine andere Fällbarkeit für Neutralsalze als die seit alters her Myosin genannte Substanz hat, ist es schwer, einer solchen Ansicht beizupflichten.

Muskulin.

Myoglobulin. Nach dem Entfernen des Muskulins und des Myosins aus dem salzhaltigen Auszuge der Muskeln mittelst $MgSO_4$ kann das Myoglobulin durch Sättigung des Filtrates mit dem Salze ausgefällt werden. Es ist dem Serumglobulin ähnlich, gerinnt aber bei + 63° C (HALLIBURTON). Das *Myoalbumin* oder Muskelalbumin scheint mit dem Serumalbumin (Serumalbumin *α* nach HALLIBURTON) identisch zu sein und stammt wahrscheinlich nur von dem Blute oder der Lymphe her. Albumosen und Peptone scheinen nicht in dem frischen Muskel vorhanden zu sein.

Sonstige Eiweissstoffe des Muskels.

Nach dem vollständigen Entfernen sämtlicher in Wasser und Salmiaklösung löslichen Eiweisskörper des Muskels bleibt ein unlöslicher, in Salmiaklösung nur aufquellender Eiweisskörper zurück, welcher samt den übrigen unlöslichen Bestandteilen der Muskelfaser das „*Muskelstroma*" darstellt. Die Menge solcher Stromsubstanz wird von DANILEWSKY mit der Art und Weise, wie die Muskeln arbeiten, in Verbindung gebracht. Er glaubt nämlich gefunden zu haben, dass die Muskeln eine grössere Menge dieser Substanz, der Menge des Myosins gegenüber, enthalten in dem Masse, wie ihre Kontraktion und Wiederausdehnung rascher geschieht.

Muskelstroma.

Nach den Untersuchungen von J. HOLMGREN[1]) gehört die Stromasubstanz weder der Nukleoalbumin- noch der Nukleoproteidgruppe an. Ebensowenig ist sie als ein Glykoproteid anzusehen, denn sie gibt beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren keine reduzierende Substanz. Sie ähnelt am meisten den geronnenen Eiweissstoffen und löst sich in verdünntem Alkali zu Albuminat auf. Die elementäre Zusammensetzung ist fast dieselbe wie die des Myosins. Dass auch die nach v. FÜRTH bei der Gerinnung des Plasmas entstehenden unlöslichen Stoffe, das Myofibrin und das Myosinfibrin, unter den Stromasubstanzen sich vorfinden, unterliegt wohl keinem Zweifel. Wenn der Muskel vorher mit Wasser ausgelaugt worden ist, enthält die Stromasubstanz auch einen Teil des hierbei unlöslich gewordenen Myosins. Zu den in Wasser und Neutralsalz nicht löslichen Eiweissstoffen gehört auch ein von PEKELHARING nachgewiesenes, spurenweise vor-

Stromasubstanzen.

1) Vergl. Fussnote 1, S. 381.

kommendes, in schwach alkalihaltigem Wasser lösliches *Nukleoproteid*, welches wahrscheinlich von den spärlichen Muskelkernen stammt. Nach BOTTAZZI und DUCCESCHI[1]) ist die Herzmuskulatur reicher an Nukleoproteid als die Skelettmuskeln.

Das *Muskelsyntonin*, welches durch Extraktion von Muskeln mit Salzsäure von 1 p. m. HCl gewonnen wird und welches nach K. MÖRNER eine geringere Löslichkeit, bezw. grössere Fällbarkeit als anderes Acidalbuminat zeigt, scheint nicht in dem Muskel präformiert vorzukommen.

Die Eiweissstoffe des Muskelplasmas. Wie oben bemerkt, hat man früher allgemein das Myosin als die geronnene Modifikation eines in dem Muskelplasma vorkommenden löslichen Eiweissstoffes angesehen. Wie in dem Blutplasma eine Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen, vorkommt, so hatte man auch in dem Muskelplasma eine Muttersubstanz des Myosins, ein lösliches Myosin oder ein *Myosinogen*, angenommen. Die Isolierung einer solchen Substanz ist jedoch nicht mit Sicherheit gelungen. HALLIBURTON, welcher in den Muskeln eine dem Fibrinfermente verwandte, aber damit nicht identische, enzymähnliche Substanz, das „*Myosinferment*", nachgewiesen hat, fand ferner, dass eine Lösung von gereinigtem Myosin in verdünnter Salzlösung (z. B. 5 p. c. $MgSO_4$), mit Wasser passend verdünnt, nach einiger Zeit gerinnt unter Sauerwerden der Flüssigkeit und unter Abscheidung von einem typischen Myosingerinnsel. Diese Gerinnung, welche durch Erwärmung wie auch durch Zusatz von Myosinferment beschleunigt wird, soll nach HALLIBURTON ein mit der Gerinnung des Muskelplasmas analoger Vorgang sein. Nach diesem Forscher soll auch das Myosin, wenn es in Wasser mit Hilfe von einem Neutralsalz gelöst wird, in Myosinogen zurückverwandelt werden, während nach Verdünnung mit Wasser aus dem Myosinogen wieder Myosin hervorgehen soll. Das Muskulin (Paramyosinogen) wird nach HALLIBURTON allerdings von dem Myosingerinnsel mit niedergerissen, hat aber nichts mit der Gerinnung zu tun, denn das Myosingerinnsel entsteht auch bei Abwesenheit von Muskulin und das letztere geht nicht in Myosin über. Myosinogen und Myosinferment.

Abgesehen von Spuren von Globulin und Albumin, die vielleicht dem Muskelplasma selbst nicht angehören, enthält das letztere auch nach v. FÜRTH bei Säugetieren zwei Eiweissstoffe, nämlich das Muskulin (Myosin nach v. FÜRTH) und das Myogen.

Das Muskulin (NASSE) = Paramyosinogen (HALLIBURTON) = Myosin (v. FÜRTH) macht etwa 20 p. c. von der Gesamteiweissmenge des Kaninchenmuskelplasmas aus. Seine Eigenschaften sind schon vorher besprochen worden, und es bleibt hier nur übrig zu bemerken, dass seine Lösungen beim Stehen sich trüben und einen in Salzlösungen unlöslichen Niederschlag, das „*Myosinfibrin*", absetzen. Muskulin.

Das **Myogen** = Myosinogen (HALLIBURTON) stellt die Hauptmasse 75—80 p. c. der Eiweissstoffe im Kaninchenmuskelplasma dar. Es scheidet

[1]) PEKELHARING, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; BOTTAZZI u. DUCCESCHI, Zentralbl. f. Physiol. **12**.

sich aus seinen Lösungen durch Dialyse nicht aus und soll kein Globulin, sondern ein Eiweisskörper sui generis sein. Es gerinnt bei 55—65° C und ist bei Gegenwart von 26—40 p. c. Ammoniumsulfat fällbar. Von Essigsäure wird die Lösung nur bei Gegenwart von etwas Salz gefällt. Durch Alkalien wird es in ein Albuminat umgewandelt, welches von Salmiak gefällt wird. Das Myogen geht, besonders bei etwas höherer Temperatur wie bei Gegenwart von Salz, spontan in eine unlösliche Modifikation, das „*Myogenfibrin*", über. Als lösliche Zwischenstufe entsteht hierbei eine bei 30—40° C gerinnende Eiweisssubstanz, „*lösliches Myogenfibrin*", welches in reichlicher Menge in nativem Froschmuskelplasma sich vorfindet. Im Muskelplasma der Warmblüter kommt es nicht immer und dann nur in spärlicher Menge vor. Durch Salzfällung oder Diffusion kann man es zur Ausscheidung bringen. Die Annahme HALLIBURTONS von der Wirkung eines besonderen Myosinfermentes hat v. FÜRTH nicht bestätigen können und er leugnet ferner die oft angenommene Analogie mit der Blutgerinnung. Als Unterschied zwischen dem Unlöslichwerden des Muskulins und des Myogens ist hervorzuheben, dass das Muskulin ohne lösliche Zwischenstufe in das Myosinfibrin übergeht.

Myogen.

Zur Darstellung des Myogens kann man nach v. FÜRTH das dialysierte und filtrierte Muskelplasma durch kurzdauerndes Erhitzen auf 52° C von den Resten des Muskulins befreien. In dem neuen Filtrate findet sich das Myogen, welches man mit Ammoniumsulfat ausfällen kann. Man kann auch das Muskulin erst durch Zusatz von 28 p. c. Ammoniumsulfat entfernen und dann aus dem Filtrate das Myogen durch Sättigen mit dem Salze ausfällen.

Darstellung des Myogens.

STEWART und SOLLMANN nehmen ebenfalls im wesentlichen nur zwei lösliche Eiweissstoffe in den Muskeln an. Der eine ist das Paramyosinogen, welches sie dem Myosin (v. FÜRTHS) + dem löslichen Myogenfibrin gleich setzen. Der andere, den sie Myosinogen nennen, entspricht dem Myogen (v. FÜRTHS) oder dem Myosinogen + Myoglobulin (HALLIBURTONS). Er ist ein atypisches Globulin, welches bei 50—60° C gerinnt. Sowohl das Paramyosinogen wie das Myosinogen soll leicht in eine unlösliche Modifikation, Myosin, übergehen. Das Myosin der genannten Forscher ist gleich dem Myosinfibrin + Myogenfibrin (v. FÜRTHS) und entspricht, wie es scheint, auch dem mit Paramyosinogen gemengten Myosin von HALLIBURTON. STEWART und SOLLMANN weichen jedoch darin von dem letztgenannten Forscher ab, dass nach ihnen auch das Paramyosinogen koaguliert und in Myosin übergeführt wird. Das Myosin ist ferner nach ihnen eine in NaCl-Lösung unlösliche Substanz.

Eiweissstoffe des Muskels.

Die Ansichten der verschiedenen Forscher differieren also wesentlich und die verwickelte Nomenklatur (mit dem Namen Myosin bezeichnet man mindestens drei verschiedene Dinge) erschwert sehr eine korrekte Wiedergabe der verschiedenen Ansichten[1]. Es sind hier fortgesetzte, eingehendere Untersuchungen sehr erwünscht.

1) Aus diesem Grunde kann Verf. auch nicht dafür einstehen, dass er die Arbeiten der verschiedenen Forscher richtig verstanden und korrekt wiedergegeben hat.

Myoproteid hat v. FÜRTH einen im Plasma von Fischmuskeln gefundenen, beim Sieden nicht gerinnenden, durch Essigsäure fällbaren Eiweissstoff, den er als ein Proteid betrachtet, genannt. Myoproteid.

Anknüpfend an die Arbeiten v. FÜRTHS hat PRZIBRAM Untersuchungen über das Vorkommen der Muskeleiweissstoffe bei verschiedenen Tierklassen ausgeführt. Das Myosin (v. FÜRTH) und Myogen kommen bei allen Wirbeltierklassen vor; bei Wirbellosen fehlte immer das letztgenannte. Das Myoproteid kommt, wenigstens in reichlicheren Mengen, nur bei Fischen vor. In nach Nervendurchschneidung entarteten Muskeln fand STEYRER[1]) in dem Muskelsafte regelmässig etwas mehr Muskulin und etwas weniger Myogen als in normalen Muskeln. Vorkommen der Muskeleiweissstoffe.

Muskelfarbstoffe. Dass die rote Farbe der Muskeln, selbst wenn die letzteren vollständig von Blut befreit worden, wenigstens zum Teil von Hämoglobin herrührt, ist unzweifelhaft. Wie K. MÖRNER gezeigt hat, ist das Muskelhämoglobin indessen nicht ganz identisch mit dem Bluthämoglobin. Die Angabe von MAC MUNN, dass in den Muskeln auch ein anderer, dem Hämochromogen verwandter, von ihm *Myohämatin* genannter Farbstoff präformiert vorkommen soll, haben andere Forscher (LEVY und MÖRNER), wenigstens für Muskeln höherer Tiere nicht bestätigen können[2]). Dieser Farbstoff soll nach MAC MUNN auch in den Muskeln von Insekten, bei welchen kein Hämoglobin vorkommt, sich vorfinden. Muskelfarbstoffe.

Der rotgelbe Farbstoff in den Muskeln des Lachses ist nur wenig studiert. Unter den Enzymen des Muskels sind, ausser Spuren von Fibrinferment, Myosinferment und amylolytischem Ferment, besonders zu nennen ein glykolytisches Enzym (BRUNTON und RHODES) und das von HEDIN und ROWLAND[3]) näher studierte proteolytische Enzym, welches bei sowohl saurer wie neutraler und alkalischer Reaktion wirken kann. Zu den Enzymwirkungen gehört wohl auch die von COHNHEIM entdeckte Fähigkeit des Muskelsaftes bei gleichzeitiger Gegenwart von Pankreas Zucker zu zerstören (vergl. Kap. 8). Enzyme.

Extraktivstoffe des Muskels.

Die **stickstoffhaltigen Extraktivstoffe** bestehen hauptsächlich aus *Kreatin*, im Mittel 1—4 p. m. in dem frischen, wasserhaltigen Muskel und ferner aus den *Purinbasen*, *Hypoxanthin* und *Xanthin* nebst *Guanin* und *Karnin*, im allgemeinen grösstenteils aus Hypoxanthin. Die Purinbasen kommen jedoch wahrscheinlich nicht als solche, sondern in zusammengesetzten Verbindungen vor. Die Menge des Purinbasenstickstoffes betrug nach BURIAN und HALL in frischem Fleisch von Pferd, Rind und Kalb, bezw. 0,55, 0,63 und 0,71 p. m. oder, als Hypoxanthin berechnet, 1,3—1,7 p. m. In embryonalen Rindermuskeln fand KOSSEL[4]) mehr Guanin als Hypoxanthin. Extraktivstoffe.

Unter den, wie es scheint, regelmässig vorkommenden stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind ferner zu erwähnen die *Phosphorfleischsäure*, die vielleicht zu ihr in Beziehung stehende *Inosinsäure* und das *Karnosin*.

[1]) PRZIBRAM, HOFMEISTERS Beitr. 2; STEYRER, ebenda 4.

[2]) Vergl. MAC MUNN, Phil. Trans. of Roy. Soc. Part. 1, **177**, Journ. of Physiol. 8 und Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; LEVY, ebenda **13**; K. MÖRNER, Nord. Med. Archiv, Festband 1897 und MALYS Jahresber. **27**.

[3]) BRUNTON u. RHODES, Zentralbl. f. Physiol. **12**; HEDIN u. ROWLAND, Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

[4]) BURIAN u. HALL, ebenda **38**; KOSSEL, ebenda **8**, S. 408.

Zu den Extraktivstoffen gehören ferner die von LIMPRICHT in dem Fleische einiger Cypriniden gefundene stickstoffhaltige *Protsäure* und das von J. THESEN im Fischfleisch gefundene *Isokreatinin*[1]). In den Muskeln sind ferner spurenweise, in einigen Fällen nur bei einzelnen Tierarten, *Harnsäure, Harnstoff, Taurin* und *Leucin* gefunden worden. Hinsichtlich der Menge dieser verschiedenen Extraktivstoffe in den Muskeln kommen jedoch, wie KRUKENBERG und WAGNER[2]) gezeigt haben, bei verschiedenen Tieren grosse Verschiedenheiten vor. Es enthalten also die Muskeln reichliche Mengen Harnstoff bei Haien und Rochen, Harnsäure bei Alligatoren, Taurin bei Cephalopoden, *Glykokoll* bei einer Muschel, Pecten irradians, und *Kreatinin* bei Luvarus imperialis usw. Hinsichtlich des Vorkommens von Harnstoff in den Muskeln der höheren Tiere sind die Angaben etwas streitig. Nach KAUFMANN und SCHÖNDORFF ist der Harnstoff ein regelmässiger Muskelbestandteil, was allerdings von NENCKI und KOWARSKI bestritten, später aber von BRUNTON-BLAKIE[3]) bestätigt wurde.

Extraktivstoffe.

Die obigen Xanthinstoffe, mit Ausnahme von dem Karnin, sind schon in dem vorigen (S. 132—137) abgehandelt worden, und es muss also unter den Extraktivstoffen in erster Linie hier das Kreatin besprochen werden.

Kreatin.

Kreatin, $C_4H_9N_3O_2$, oder Methylguanidinessigsäure,

$$(HN)C\begin{cases}NH_2\\N(CH_3).CH_2.COOH\end{cases}$$

, kommt in den Muskeln der Rückgratstiere, in wechselnder Menge bei verschiedenen Tieren aber in grösster Menge bei Vögeln, vor. Die Menge wird nach MONARI durch die Arbeit vermehrt, wobei auch das Kreatin zum Teil in Kreatinin übergehen soll. Das Kreatin ist auch in Gehirn, Blut, Transsudaten und Amniosflüssigkeit gefunden worden. Es kann synthetisch aus Cyanamid und Sarkosin (Methylglykokoll) dargestellt werden. Beim Sieden mit Barytwasser zersetzt es sich unter Wasseraufnahme und liefert dabei Harnstoff, Sarkosin und einige andere Produkte. Wegen dieses Verhaltens haben mehrere Forscher in dem Kreatin eine Vorstufe bei der Harnstoffbildung im Organismus sehen wollen. Beim Sieden mit Säuren geht das Kreatin unter Wasseraustritt leicht in das im Harne vorkommende und auch in Hundemuskeln von MONARI[4]) gefundene Kreatinin, $C_4H_7N_3O$, über (vergl. Kap. 15).

Eigenschaften und Verhalten.

Das Kreatin kristallisiert in harten, farblosen, monoklinen Prismen, welche bei 100° C das Kristallwasser verlieren. Bei Zimmertemperatur löst es sich in 74 Teilen Wasser und 9419 Teilen absolutem Alkohol. In der Wärme löst es sich leichter. Die Wasserlösung reagiert neutral. Von Äther wird es nicht gelöst. Kocht man eine Kreatinlösung mit gefälltem Quecksilberoxyd, so wird letzteres, besonders bei Gegenwart von Alkali, zu Hg reduziert und es entstehen Oxalsäure und das widrig riechende Methyluramin (Methylguanidin). Die Lösung von Kreatin in Wasser wird nicht von Bleiessig gefällt, gibt aber mit Quecksilberoxydnitrat, wenn man die saure Reaktion abstumpft, einen weissen, flockigen Niederschlag. Kocht man das Kreatin eine Stunde lang mit verdünnter Salz-

1) Vergl. LIMPRICHT, Annal d. Chem. u. Pharm. **127** und THESEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

2) Zeitschr. f. Biologie **21**.

3) KAUFMANN, Arch. de Physiol. (5) **6**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERs Arch. **62**; NENCKI u. KOWARSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **36**; BRUNTON-BLAKIE, Journ. of Physiol. **23**. Supplbd.

4) MALYs Jahresber. **19**, S. 296.

säure, so setzt es sich in Kreatinin um und kann durch die Reaktionen desselben erkannt werden. Durch Kochen mit Formaldehyd kann es in leicht kristallisierendes Dioxymethylenkreatinin übergeführt werden (JAFFÉ)[1].

Die Darstellung und der Nachweis des Kreatins geschehen am häufigsten nach der folgenden, von NEUBAUER[2]) zur Darstellung von Kreatin aus Muskeln angegebenen Methode. Das fein zerhackte Fleisch extrahiert man mit der gleichen Gewichtsmenge Wasser bei + 50 à 55° C während 10 bis 15 Minuten, presst aus und extrahiert von neuem mit Wasser. Aus den vereinigten Auszügen entfernt man das Eiweiss so weit als möglich durch Koagulation in der Siedehitze, fällt das Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von Bleiessig, entbleit das neue Filtrat mit H_2S und konzentriert dann vorsichtig auf ein kleines Volumen. Das nach einigen Tagen auskristallisierte Kreatin sammelt man auf dem Filtrum, wäscht mit Alkohol von 88 p. c. nach und reinigt, wenn nötig, durch Umkristallisieren. Die quantitative Bestimmung des Kreatins geschieht in der Hauptsache nach demselben Prinzip. Darstellung des Kreatins aus Fleisch.

Isokreatinin, ein mit dem gewöhnlichen isomeres Kreatinin, hat THESEN[3]) aus dem Fleische des Dorsches dargestellt. Es kristallisiert in gelbgefärbten Nadeln oder Blättchen, ist viel leichtlöslicher in kaltem Wasser, aber schwerlöslicher in Alkohol als das gewöhnliche Keratinin, gibt ein leichtlösliches Pikrat und eine verhältnismässig leichtlösliche Chlorzinkverbindung. Es gibt die WEYLsche Reaktion weniger schnell und gibt bei der Behandlung mit Kaliumpermanganat kein Methylguanidin.

Karnin, $C_6H_8N_4O_3 + H_2O$, hat WEIDEL eine von ihm in amerikanischem Fleischextrakt gefundene Substanz genannt. Das Karnin ist von KRUKENBERG und WAGNER auch in Froschmuskeln und Fischfleisch, von POUCHET[4]) im Harne gefunden worden. Das Karnin kann durch Oxydationsmittel in Hypoxanthin übergeführt werden. Karnin.

Das Karnin hat man in weissen kristallinischen Massen erhalten. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, leichtlöslich dagegen in warmem. In Alkohol und Äther ist es unlöslich. Von warmer Salzsäure wird es gelöst und liefert ein in glänzenden Nadeln kristallisierendes Salz, welches mit Platinchlorid eine Doppelverbindung gibt. Von Silbernitrat wird seine wässerige Lösung gefällt, der Niederschlag löst sich aber weder in Ammoniak noch in warmer Salpetersäure. Das Karnin gibt nicht die sogenannte WEIDELsche Xanthinreaktion. Die wässerige Lösung wird von basischem Bleiacetat gefällt, beim Sieden kann jedoch die Bleiverbindung gelöst werden. Eigenschaften und Verhalten.

Die Methode zur Darstellung des Karnins ist in den Hauptzügen folgende. Das mit Wasser verdünnte Fleischextrakt wird mit Barytwasser vollständig gefällt. Das Filtrat fällt man mit Bleiessig, den Bleiessigniederschlag kocht man mit Wasser aus, filtriert heiss, leitet Schwefelwasserstoff ein, filtriert vom Schwefelblei ab und konzentriert stark. Die konzentrierte Lösung wird mit Silbernitrat vollständig gefällt, der gewaschene Niederschlag mit Ammoniak von Chlorsilber

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

2) Zeitschr. f. analyt. Chem. **2** u. **6**.

3) l. c.

4) WEIDEL, Annal. d. Chem. u. Pharm. **158**; WAGNER, Sitzungsber. d. Würzb. phys.-med. Gesellsch. 1883; POUCHET, zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, Analyse des Harns, 10. Aufl. S. 335.

befreit und darauf das Karninsilberoxyd in heissem Wasser mit Schwefelwasserstoff behandelt.

Karnosin, $C_9H_{14}N_4O_3$, ist eine von GULEWITSCH und ADMIRADŽIBI[1]) aus Fleischextrakt isolierte, dem Arginin vielleicht nahe verwandte, in Wasser leicht lösliche, in flachen Nadeln kristallisierende Base, die von Phosphorwolframsäure und von Silbernitrat mit überschüssigem Barythydrat gefällt wird und eine in sechsseitigen Tafeln kristallisierende Kupferverbindung gibt.

Die von ETARD und VILA durch Hydrolyse aus Kalbfleisch isolierte, Muskulamin genannte Base ist nach POSTERNAK[2]) nichts anderes als Kadaverin.

Phosphorfleischsäure[3]) ist eine komplizierte, von SIEGFRIED zuerst aus dem Fleischextrakte isolierte Substanz, die als Spaltungsprodukte Fleischsäure, welche mit dem Antipepton identisch oder ihm nahe verwandt ist, Bernsteinsäure, Paramilchsäure, Kohlensäure, Phosphorsäure und eine Kohlehydratgruppe liefert. Sie steht nach SIEGFRIED in naher Beziehung zu den Nukleinen, und da sie Pepton (Fleischsäure) gibt, wird sie von ihm als ein *Nukleon* bezeichnet. Die Phosphorfleischsäure kann aus den enteiweissten Extrakten der Muskeln als Eisenverbindung „*Carniferrin*" ausgefällt werden. Aus dem Stickstoffgehalte dieser Verbindung kann man nach BALKE und IDE durch Multiplikation mit dem Faktor 6,1237 die Menge der Phosphorfleischsäure, als Fleischsäure berechnet, bestimmen. In dieser Weise fand SIEGFRIED in Hundemuskeln in der Ruhe 0,57—2,4 p. m. und M. MÜLLER in Muskeln von Erwachsenen 1—2 p. m. und in solchen von Neugeborenen bis zu höchstens 0,57 p. m. Fleischsäure. Die Phosphorfleischsäure hat indessen nach SIEGFRIED eine etwas schwankende Zusammensetzung und dürfte noch nicht in reinem Zustande dargestellt sein. Sie ist nach SIEGFRIED ein Energiestoff der Muskeln, der bei der Arbeit verbraucht wird. Durch ihre Fähigkeit, lösliche Salze mit den alkalischen Erden wie auch eine in Alkalien lösliche Eisenverbindung zu bilden, hat sie ferner die Aufgabe, ein Transportmittel für diese Stoffe im Tierkörper zu sein.

Phosphorfleischsäure.

Zur Darstellung der Phosphorfleischsäure scheidet man aus dem enteiweissten Extrakte erst die Phosphate mit $CaCl_2$ und NH_3 ab. Aus dem Filtrate fällt man mit Eisenchlorid im Sieden die Säure als Carniferrin aus.

Die **Inosinsäure** ist schon im Kap. 5 abgehandelt worden. Zu den stickstoffhaltigen Extraktivstoffen sind auch zu rechnen die von GAUTIER[4]) entdeckten, nur in äusserst geringer Menge vorkommenden, sog. Leukomaine: *Xanthokreatinin*, $C_5H_{10}N_4O$, *Crusokreatinin*, $C_5H_8N_4O$, *Amphikreatin*, $C_9H_{19}N_7O_4$, und *Pseudoxanthin*, $C_4H_5N_5O$.

Leukomaine

Zur Analyse des Fleisches und besonders zum Nachweis und zur Trennung der verschiedenen Extraktivstoffe desselben ist eine systematische Methode von GAUTIER[5]) ausgearbeitet worden, bezüglich deren indessen auf die Originalarbeit verwiesen werden muss.

Die **stickstofffreien Extraktivstoffe** des Muskels sind *Inosit*, *Glykogen*, *Zucker* und *Milchsäure*.

Inosit, $C_6H_{12}O_6 + H_2O = C_6H_6(OH)_6 + H_2O$. Dieser von SCHERER entdeckte Stoff ist kein Kohlehydrat, sondern scheint Hexahydroxybenzol zu sein (MAQUENNE)[6]). Mit Jodwasserstoff liefert er Benzol und Trijodphenol. Der Inosit ist in Muskeln, Leber, Milz, Leukocyten, Nieren, Nebennieren, Lungen, Gehirn und Hoden, in pathologischem und spurenweise auch im normalen Harne gefunden worden. Im Pflanzenreiche kommt der Inosit sehr verbreitet vor, besonders in unreifen Früchten der grünen Schnittbohnen (Phaseolus vulgaris), weshalb er auch Phaseomannit genannt worden ist. Nach WINTERSTEIN

Inosit.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

2) ETARD u. VILA, Compt. rend. **135**; POSTERNAK, ebenda.

3) Hinsichtlich der Fleischsäure und Phosphorfleischsäure vergl. man die Arbeiten von SIEGFRIED: DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **21** u. **28**; M. MÜLLER, ebenda **22**; TH. KRÜGER, ebenda **22** u. **28**; BALKE u. IDE, ebenda **21** und BALKE, ebenda **22**; MACLEOD, ebenda **28**.

4) Vergl. MALYS Jahresber. **16**, S. 523.

5) Ebenda **22**, S. 335.

6) Bull. de la Soc. Chim. (2) **47** u. **48**; Compt. rend. **104**.

kommt im Pflanzenreiche eine phosphorhaltige Verbindung vor, die als Zersetzungsprodukt Inosit liefert. Diese Verbindung ist nach POSTERNAK[1]) wahrscheinlich Oxymethylphosphorsäure, welch' letztere ebenfalls bei ihrer Zersetzung durch Kondensation Inosit gibt.

Der Inosit kristallisiert in grossen, farblosen, rhomboedrischen Kristallen des monoklinoedrischen Systems oder, in weniger reinem Zustande und wenn nur kleine Mengen kristallisieren, in blumenkohlartig gruppierten feinen Kristallen. Das Kristallwasser entweicht bei 110° C, wie auch beim längeren Liegen der Kristalle an der Luft. Die letzteren verwittern dabei, werden undurchsichtig und milchweiss. Die getrockneten Kristalle schmelzen bei 225° C. Der Inosit löst sich in 7,5 Teilen Wasser von Zimmertemperatur; die Lösung schmeckt süsslich. In starkem Alkohol wie in Äther ist der Inosit unlöslich. Er löst Kupferoxydhydrat in alkalischer Flüssigkeit, reduziert es aber beim Sieden nicht. Der MOOREschen oder der BÖTTGER-ALMÉNschen Wismutprobe gegenüber verhält er sich negativ. Mit Bierhefe vergärt er nicht, kann aber in Milchsäure- und Buttersäuregärung übergehen. Die hierbei auftretende Milchsäure soll nach HILGER Fleischmilchsäure, nach VOHL[2]) dagegen Gärungsmilchsäure sein. Von überschüssiger Salpetersäure wird der Inosit zu Rhodizonsäure oxydiert und hierauf beruhen folgende Reaktionen. Eigenschaften und Verhalten.

Dampft man etwas Inosit mit Salpetersäure auf einem Platinblech zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Ammoniak und einem Tropfen Chlorcalciumlösung und dampft von neuem vorsichtig zur Trockne ein, so erhält man einen schön rosaroten Rückstand (Inositprobe von SCHERER). Verdunstet man eine Inositlösung bis fast zur Trockne und befeuchtet den Rückstand mit ein wenig Merkurinitratlösung, so erhält man beim Eintrocknen einen gelblichen Rückstand, welcher bei stärkerem Erhitzen schön rot wird. Die Färbung verschwindet beim Erkalten, kommt jedoch bei gelindem Erwärmen wieder zum Vorschein (GALLOIS' Inositprobe). Inositreaktionen.

Um den Inosit aus einer Flüssigkeit oder aus dem wässerigen Auszuge eines Gewebes darzustellen, entfernt man erst das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze. Das Filtrat wird mit Bleizucker gefällt, das neue Filtrat mit Bleiessig gekocht und dann 24—48 Stunden stehen gelassen. Der so erhaltene Niederschlag, welcher sämtlichen Inosit enthält, wird in Wasser mit H_2S zerlegt. Das Filtrat wird stark konzentriert, mit 2—4 Vol. heissem Alkohol versetzt und die Flüssigkeit von den dabei gewöhnlich sich ausscheidenden, zähen oder flockigen Massen rasch getrennt. Scheiden sich nun innerhalb 24 Stunden aus der Flüssigkeit keine Kristalle ab, so setzt man Äther bis zur milchigen Trübung zu und lässt stehen. Bei Gegenwart von einer genügenden Menge von Äther scheiden sich Inositkristalle innerhalb 24 Stunden aus. Die so gewonnenen Kristalle, wie auch die, welche aus der alkoholischen Lösung etwa direkt sich abgesetzt haben, werden durch Auflösung in sehr wenig siedendem Wasser und Zusatz von 2—4 Vol. Alkohol umkristallisiert. Darstellung des Inosits.

1) WINTERSTEIN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; POSTERNAK, Contribution a l'étude chim. de l'assimilation chlorophyllienne. Revue générale de botanique Tom. **12** (1900).

2) HILGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **160**; VOHL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **9**.

Das *Glykogen* ist ein regelmässiger Bestandteil des lebenden Muskels, während es in dem toten fehlen kann. Die Menge des Glykogens ist in den verschiedenen Muskeln desselben Tieres eine verschiedene. Bei Katzen hat BÖHM [1]) bis zu 10 p. m. Glykogen in den Muskeln gefunden und er fand eine kleinere Menge davon in den Muskeln der Extremitäten als in denjenigen des Rumpfes. SCHÖNDORFF hat in Hundemuskeln als Maximum 37,2 p. m. gefunden. Die Angaben über den Glykogengehalt des Herzens divergieren etwas; wenn man aber das Herz im allgemeinen etwas ärmer an Glykogen als die übrige Muskulatur gefunden hat, dürfte der Unterschied jedenfalls nicht gross sein und durch das leichtere Verschwinden des Glykogens aus dem Herzen sowohl nach dem Tode wie im Hunger und bei starker Arbeit zu erklären sein (BORUTTAU, JENSEN) [2]). Die Arbeit und die Nahrung üben einen grossen Einfluss auf den Glykogengehalt aus. Bei nüchternen Tieren fand BÖHM 1—4 p. m. Glykogen in den Muskeln, nach Aufnahme von Nahrung dagegen 7—10 p. m. Wie schon in dem vorigen (Kap. 8) bemerkt wurde, soll bei der Arbeit, beim Hungern oder bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung das Glykogen früher aus der Leber als aus den Muskeln schwinden.

Muskelglykogen.

Der *Muskelzucker*, welcher höchstens spurenweise in dem lebenden Muskel vorkommt und welcher wahrscheinlich nach dem Tode des Muskels aus dem Muskelglykogen entsteht, ist zum Teil Traubenzucker (PANORMOFF), hauptsächlich besteht er aber nach OSBORNE und ZOBEL [3]) aus Maltose, woneben auch etwas Dextrin vorkommt.

Milchsäuren. Unter den Oxypropionsäuren der Formel $C_3H_6O_3$ ist eine, die Äthylenmilchsäure im Tierkörper nicht gefunden worden und sie hat überhaupt kein physiologisch-chemisches Interesse. Ein solches knüpft sich nur an die α-Oxypropionsäure, die Äthylidenmilchsäure, $\begin{matrix} CH_3 \\ \dot{C}H(OH \\ \dot{C}OOH \end{matrix}$ an, von der es drei physikalische Isomerien gibt. Diese drei Äthylidenmilchsäuren sind die gewöhnliche, optisch inaktive Gärungsmilchsäure, die rechtsdrehende Paramilchsäure oder Fleischmilchsäure und die von SCHARDINGER durch Gärung von Rohrzucker mittelst einer besonderen Art von Bacillen erhaltene Linksmilchsäure. Diese letztere, welche BLACHSTEIN in Kulturen des GAFFKYschen Typhusbacillus in einer Lösung von Zucker und Pepton nachweisen konnte, und die übrigens von verschiedenen Vibrionen gebildet wird [4]), braucht hier nicht des näheren besprochen zu werden.

Milchsäuren.

Die *Gärungsmilchsäure*, welche aus dem Milchzucker beim Sauerwerden der Milch und bei saurer Gärung anderer Kohlehydrate entsteht, glaubt man

1) BÖHM, PFLÜGERS Arch. **23**, S. 44; SCHÖNDORFF, ebenda **99**.

2) BORUTTAU, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; JENSEN, ebenda **35**.

3) PANORMOFF, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; OSBORNE u. ZOBEL, Journ. of Physiol. **29**.

4) Vergl. SCHARDINGER, Monatshefte f. Chem. **11**; BLACHSTEIN, Arch. de sciences biol. de St. Pétersbourg **1**, S. 199; KUPRIANOW, Arch. f. Hygiene **19** und GOSIO, ebenda **21**.

in kleiner Menge in den Muskeln (HEINTZ), in der grauen Gehirnsubstanz GSCHEIDLEN[1]) und im diabetischen Harne gefunden zu haben. Während der Verdauung findet sich diese Säure auch im Magen- und Darminhalte und, als Alkalilaktat, im Chylus. Die *Paramilchsäure* ist jedenfalls die eigentliche Milchsäure des Fleischextraktes und sie allein ist in toten Muskeln sicher gefunden worden. Diejenige Milchsäure, welche in Milz, Lymphdrüsen, Thymus, Thyreoidea, Blut, Galle, pathologischen Transsudaten, osteomalacischen Knochen, im Schweisse bei Puerperalfieber und im Harne nach anstrengenden Märschen, bei akuter gelber Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und besonders nach Exstirpation der Leber gefunden worden ist, scheint Paramilchsäure zu sein. Vorkommen der Milchsäuren.

Den Ursprung der Paramilchsäure im Tierkörper haben mehrere Forscher, besonders auf Grund der Arbeiten von GAGLIO, MINKOWSKI und ARAKI in einer Zersetzung von Eiweiss in den Geweben suchen wollen. GAGLIO konstatierte eine Milchsäurebildung bei Durchströmungsversuchen mit Blut durch überlebende Nieren und Lungen. Er fand ferner im Blute von Hunden nach Eiweissnahrung 0,3—0,5 p. m. Milchsäure, nach 48 stündigem Fasten dagegen nur 0,17—0,21 p. m. Nach MINKOWSKI steigt bei entleberten Tieren die mit dem Harne ausgeschiedene Menge Milchsäure mit reichlicherer Eiweissnahrung, während sie von der zugeführten Kohlehydratmenge unabhängig ist. ARAKI hat ferner gezeigt, dass, wenn man bei Tieren (Hunden, Kaninchen und Hühnern) Sauerstoffmangel in dem Blute durch Vergiftung mit Kohlenoxyd, durch Einatmenlassen einer sauerstoffarmen Atmosphäre oder in anderer Weise erzeugt, dies eine recht bedeutende Ausscheidung von Milchsäure (neben Zucker und oft auch Eiweiss) mit dem Harne zur Folge hat, eine Beobachtung, die auch von anderen (SAITO und KATSUYAMA[2]) bestätigt wurde. Da, der gewöhnlichen Annahme zufolge, Sauerstoffmangel einen gesteigerten Eiweisszerfall im Körper zur Folge hat, dürfte man wohl die vermehrte Milchsäureausscheidung in diesen Fällen teils von einem gesteigerten Eiweisszerfalle und teils von einer herabgesetzten Oxydation herleiten können. Ursprung der Milchsäuren.

Einen solchen Schluss hat indessen ARAKI selbst aus den Versuchen nicht gezogen und er leitet vielmehr die von ihm beobachtete reichliche Milchsäurebildung von einer Spaltung des aus dem Glykogen gebildeten Zuckers her. Er fand nämlich, dass unter allen Umständen, wo Milchsäure und Zucker im Harne auftraten, stets eine Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber und den Muskeln erfolgte. Er erinnert ferner daran, dass die Entstehung von Rechtsmilchsäure aus Glykogen von EKUNINA[3]) direkt beobachtet worden ist, und er lenkt die Aufmerksamkeit auf die zahlreichen Beobachtungen über Milchsäure- Ursprung der Milchsäuren.

1) HEINTZ, Annal. d. Chem. u. Pharm. **157** und GSCHEIDLEN, PFLÜGERS Arch. **8**, S. 171.

2) GAGLIO, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1886; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, **16**, **17** u. **19**; SAITO u. KATSUYAMA, ebenda **32**.

3) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **21**.

bildung und Glykogenverbrauch bei der Muskelarbeit. Ohne die Möglichkeit einer Milchsäurebildung aus Eiweiss zu leugnen, spricht er die Ansicht aus, dass es bei Sauerstoffmangel um eine unvollständige Verbrennung der durch Spaltung des Zuckers entstandenen Milchsäure sich handle. Auch HOPPE-SEYLER[1]) hat entschieden die Ansicht von einer Milchsäurebildung aus Kohlehydraten vertreten. Er war der Ansicht, dass die Milchsäure aus den Kohlehydraten nur bei Sauerstoffmangel durch Spaltung des Zuckers entsteht, während letzterer bei genügender Sauerstoffzufuhr zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Die Bildung von Milchsäure bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff und bei Gegenwart von Glykogen oder Glukose ist nach HOPPE-SEYLER höchst wahrscheinlich eine Funktion alles lebendigen Protoplasmas. Direkte Beweise für eine solche Ansicht gibt es jedoch noch nicht. Bei dem anaëroben Stoffwechsel der tierischen Zellen wird auf Grund der Untersuchungen von ŠIMÁCEK[2]) aus dem Zucker Kohlensäure und Alkohol gebildet; und wenn auch die Zellen, wie STOKLASA und seine Mitarbeiter zeigten, ein milchsäurebildendes Enzym enthalten, so ist es jedoch noch nicht bekannt, welcher Art die hierbei gebildete Milchsäure ist. Nach MORISHIMA findet ferner allerdings eine Vermehrung der Milchsäure in der Leber nach dem Tode, wahrscheinlich auf Kosten des Leberglykogens statt, aber diese Säure ist hauptsächlich Gärungsmilchsäure. ASHER und JACKSON[3]) haben Durchleitungsversuche mit Blut, teils mit teils ohne Zusatz von Zucker durch die unteren Extremitäten von Hunden gemacht, und sie konnten in diesen Versuchen ebenso wenig wie in denjenigen, wo grosse Organkomplexe (Leber und Baucheingeweide) aus dem Kreislaufe ausgeschaltet wurden, eine Vermehrung der Milchsäure aus dem Zucker beobachten. Gegenwärtig neigt man auch, wie es scheint, recht allgemein der Ansicht zu, dass die Ursache der vermehrten Milchsäurebildung bei Sauerstoffmangel in dem gesteigerten Eiweisszerfall zu suchen ist. Als eine weitere Muttersubstanz der Fleischmilchsäure hat man nach SIEGFRIED die Phosphorfleischsäure zu betrachten.

Ursprung der Milchsäuren.

Die Milchsäuren sind amorph. Sie haben das Aussehen eines farblosen oder schwach gelblichen, sauer reagierenden Sirups, welcher in allen Verhältnissen mit Wasser, Alkohol oder Äther sich mischen lässt. Die Salze sind löslich in Wasser, die meisten auch in Alkohol. Die zwei Säuren unterscheiden sich durch ihr verschiedenes optisches Verhalten — die Paramilchsäure ist dextrogyr, die Gärungsmilchsäure optisch inaktiv — wie auch durch die verschiedene Löslichkeit und den verschiedenen Kristallwassergehalt der Kalk- und Zinksalze. Das Zinksalz der Gärungsmilchsäure löst sich bei 14—15° C in 58—63 Teilen Wasser und enthält 18,18 p. c. Kristallwasser, entsprechend der

Salze der Milchsäuren.

1) Festschrift zu VIRCHOWS Jubiläum, auch Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **25**, Referatb. S. 685.

2) ŠIMÁCEK, Zentralbl. f. Physiol. **17**, S. 3; STOKLASA, JELINEK u. CERNY, ebenda **16**, S. 712.

3) MORISHIMA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**; ASHER u. JACKSON, Zeitschr. f. Biologie **41**.

Formel $Zn(C_3H_5O_3)_2 + 3H_2O$. Das Zinksalz der Paramilchsäure löst sich bei der obigen Temperatur in 17,5 Teilen Wasser und enthält regelmässig 12,9 p. c. H_2O, entsprechend der Formel $Zn(C_3H_5O_3)_2 + 2H_2O$. Das Kalksalz der Gärungsmilchsäure löst sich in 9,5 Teilen Wasser und enthält 29,22 p. c. (= 5 Mol.) Kristallwasser, während das Calciumparalaktat in 12,4 Teilen Wasser sich löst und 24,83 oder 26,21 p. c. (= 4 oder 4½ Mol.) Kristallwasser enthält. Beide Kalksalze kristallisieren dem Tyrosin nicht unähnlich in Kugeln oder Büscheln von sehr feinen mikroskopischen Nadeln. Nach HOPPE-SEYLER und ARAKI, welche genaue Angaben über die optischen Eigenschaften der Milchsäuren und der Laktate gegeben haben, sollen die Lithiumlaktate, mit 7,29 p. c. Li, für die Darstellung und quantitative Bestimmung der Milchsäuren sehr geeignet sein. Weiteres über Salze und spez. Dehnung der Milchsäuren findet man in HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch. 7. Aufl. 1903. Salze der Milchsäuren

Der Nachweis der Milchsäuren in Organen und Geweben geschieht nach folgendem Prinzip. Nach vollständiger Extraktion mit Wasser entfernt man das Eiweiss durch Koagulation in der Siedehitze unter Zusatz von einer kleinen Menge Schwefelsäure. Die Flüssigkeit wird darauf mit Ätzbaryt im Sieden genau neutralisiert und nach der Filtration zum Sirup eingedampft. Der Rückstand wird mit absolutem Alkohol gefällt und der Niederschlag mit Alkohol vollständig erschöpft. Aus den vereinigten alkoholischen Extrakten wird der Alkohol vollständig abdestilliert und der neutrale Rückstand mit Äther zur Entfernung des Fettes geschüttelt. Dann nimmt man den Rückstand in Wasser auf, setzt Phosphorsäure zu und schüttelt wiederholt mit neuen Mengen Äther, welcher die Milchsäure aufnimmt. Aus den vereinigten Ätherextrakten wird der Äther abdestilliert, der Rückstand in Wasser gelöst, und diese Lösung auf dem Wasserbade, um den etwa zurückgebliebenen Äther und flüchtige Säuren zu entfernen, vorsichtig erwärmt. Aus der filtrierten Lösung wird dann durch Kochen mit Zinkkarbonat eine Lösung des Zinklaktates dargestellt, welche zu beginnender Kristallisation eingedampft und dann über Schwefelsäure stehen gelassen wird. Zum sicheren Nachweis ist eine Analyse des Salzes unbedingt notwendig. Nach HEFFTER[1]) lässt sich die Milchsäure aus nicht starr gewordenen Muskeln weit vollständiger mit Alkohol als mit Wasser extrahieren. Nachweis der Milchsäuren.

Fett fehlt nie in den Muskeln. In dem intermuskulären Bindegewebe kommt stets etwas Fett vor; aber auch die Muskelfaser selbst soll Fett enthalten. Der Gehalt der eigentlichen Muskelsubstanz an Fett ist stets gering, gewöhnlichenfalls beträgt er gegen 10 p. m. oder etwas darüber. Einen bedeutenderen Fettgehalt der Muskelfasern findet man nur bei der Fettdegeneration. Ein Teil des Muskelfettes lässt sich leicht, ein anderer nur sehr schwer extrahieren. Der letztere Teil, welcher, wie man annimmt, in der kontraktilen Substanz selbst verteilt ist und reicher an freien Fettsäuren sein soll, steht nach ZUNTZ und BOGDANOW[2]) in naher Beziehung zur Tätigkeit der Muskeln, indem er nämlich bei der Arbeit verbraucht wird. *Lecithin* ist ein regelmässiger Bestandteil des Muskels, und es ist sehr wohl möglich, dass das schwer extrahierbare, an Fettsäuren reichere Fett z. T. von einer Zersetzung des Lecithins herrührt. Fett und Lecithin.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38.
2) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1897.

Mineral-stoffe der Muskeln.

Die *Mineralstoffe des Muskels.* Die bei der Verbrennung von Muskeln zurückbleibende Asche, deren Menge etwa 10—15 p. m. auf dem feuchten Muskel berechnet beträgt, reagiert sauer. In grösster Menge findet man in ihr Kalium und Phosphorsäure. Darnach kommen Natrium und Magnesium und endlich Calcium, Chlor und Eisenoxyd. Sulfate finden sich nur spurenweise in dem Muskel, entstehen aber bei dem Einäschern aus dem Muskeleiweiss und kommen deshalb in reichlicherer Menge in der Asche vor. Von Kalium und Phosphorsäure enthält der Muskel so reichliche Mengen, dass das Kaliumphosphat unbedingt das im Muskel vorherrschende Salz zu sein scheint. Von Chlor finden sich nur unbedeutende Mengen, die wenigstens zum Teil von einer Verunreinigung mit Blut oder Lymphe herzuleiten sind. Der Gehalt an Magnesium ist in der Regel bedeutend grösser als der an Calcium. Eisen kommt nur in geringer Menge vor. SCHMEY[1]) fand, auf frische Muskelsubstanz berechnet, Schwankungen von 0,0129 (Kaninchen) bis 0,0793 (Menschen) p. m. Die Herzmuskulatur war verhältnismässig reich an Eisen, 0,06—0,109 p. m.

Mineral-stoffe und Funktionieren des Muskels.

Die Bedeutung der verschiedenen Mineralstoffe für die Funktion des Muskels ist von mehreren Forschern (LOEB, LINGLE, HOWELL, OVERTON, LANGENDORFF und HUEK u. a.)[2]) studiert worden. Durch viele, sehr interessante Untersuchungen sind weitere Beweise für die schon in einem vorigen Kapitel besprochene Ionenwirkung der Elektrolyten und den Antagonismus verschiedener Ionen geliefert worden. Diese Untersuchungen deuten ferner darauf hin, dass einem jeden der genannten Ionen Na, Ca und K eine bestimmte Rolle für die Erhaltung der Erregbarkeit, für die Kontraktion und die Erschlaffung des Muskels (des Herzens) zukommt, wenn auch die Untersuchungen noch nicht zu einem solchen Abschluss gelangt sind, dass man die Ionenwirkungen klar überblicken könnte. Auf alle Fälle scheint es klar zu sein, dass für das normale Funktionieren des Muskels eine Zusammenwirkung verschiedener Ionen ein notwendiges Bedingnis ist. Dementsprechend gelingt es auch, mittelst einer mit Sauerstoff gesättigten Durchleitungsflüssigkeit, welche etwa 7 p. m. NaCl nebst kleinen Mengen $CaCl_2$ (0,2 p. m.), KCl (0,1 p. m.) und $NaHCO_3$ (0,1 p. m.) enthält, den Muskel (das Herz) lange Zeit in geregelter Tätigkeit zu erhalten.

Die *Gase* des Muskels bestehen aus grösseren Mengen Kohlensäure nebst Spuren von Stickstoff.

Permeabilität der Muskeln.

Über die Permeabilität der Muskeln für verschiedene Stoffe liegen umfassende Untersuchungen von OVERTON[3]) vor. Die verschiedenen Hüllen des Muskels, das Sarkolemma und Perimysium internum, setzen der Diffusion der meisten gelösten Kristalloidverbindungen keinen grösseren Widerstand entgegen, während die Muskelfasern dagegen (exklusive des Sarkolemmas) für die Mehr-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

2) LOEB, Amer. Journ. of Physiol. **3** und PFLÜGERS Arch. **91**; LINGLE, Amer. Journ. of Physiol. **4** (auch Literaturangaben); OVERTON, PFLÜGERS Arch. **92**; LANGENDORFF u. HUEK, ebenda **96**.

3) PFLÜGERS Arch. **92**.

zahl der anorganischen Verbindungen und für viele organische Verbindungen ganz oder beinahe undurchlässig sind. Die Muskelfasern selber sind also wirklich semipermeable Gebilde, die wohl für Wasser, nicht aber z. B. für die Moleküle, resp. Ionen des Natriumchlorides und des Kaliumphosphates durchlässig sind. Für Kolloide sind sowohl die Muskelfasern wie die verschiedenen Hüllen impermeabel.

Das Verhalten der zahlreichen untersuchten Stoffe kann hier nicht wiedergegeben werden. Als allgemeine Regel ergab sich folgendes. Alle Verbindungen, die, neben einer merklichen Löslichkeit in Wasser, sich in Äthyläther, in den höheren Alkoholen, in Olivenöl und in ähnlichen organischen Lösungsmitteln leicht lösen oder wenigstens in den zuletzt genannten Lösungsmitteln nicht viel schwerer löslich sind als in Wasser, dringen äusserst leicht in die lebenden Muskelfasern (wie in tierischen und pflanzlichen Zellen überhaupt) ein. Je mehr aber das Teilungsverhältnis einer Verbindung zwischen Wasser einerseits und einem der genannten Lösungsmitteln andererseits zu gunsten des Wassers sich verschiebt, um so langsamer geschieht das Eindringen der Verbindung in die Muskelfasern. Durch das Absterben ändern sich die Permeabilitätsverhältnisse wesentlich. Permeabilität der Muskeln.

Für Sauerstoff, Kohlensäure und Ammoniak sind die lebenden Muskelfasern leicht durchdringlich, während sie z. B. für Hexosen und Disaccharide nicht merklich durchlässig sind. Sehr bemerkenswert ist es übrigens, dass ein grosser Teil jener Verbindungen, die im normalen Stoffwechsel der Pflanzen und Tiere stark beteiligt sind, zu jenen Stoffen gehört, für welche die Muskelfasern (und auch andere Zellen) fast oder ganz undurchlässig sind. Dagegen lassen sich von solchen Stoffen Derivate darstellen, die sehr leicht in die Zellen eindringen, und OVERTON findet es deshalb auch nicht unmöglich, dass der Organismus zum Teil eines ähnlichen Kunstgriffes sich bedient, um die Konzentration der Nährstoffe innerhalb des Protoplasmas regulieren zu können. Permeabilität der Muskeln.

Die Totenstarre des Muskels. Wird ein Muskel dem Einflusse des zirkulierenden, sauerstoffhaltigen Blutes entzogen, wie nach dem Tode des Tieres oder nach Unterbindung der Aorta oder der Muskelarterien (STENSONscher Versuch), so fällt er rascher oder langsamer der Totenstarre anheim. Die unter diesen Verhältnissen auftretende gewöhnliche Starre wird die spontane, aber auch die fermentative Starre genannt, weil man ihre Ursache wenigstens zum Teil in Enzymwirkungen hat sehen wollen. Ein Muskel kann jedoch auch in anderer Weise starr werden. So tritt die Starre momentan ein beim Erwärmen des Muskels auf 40° bei Fröschen, auf 48—50° bei Säugetieren und auf 53° C bei Vögeln. Das Auftreten der Wärmestarre hängt von der Gerinnung gewisser Eiweissstoffe ab, und ihr Auftreten bei niedrigerer Temperatur bei Kalt- als bei Warmblütern rührt nach v. FÜRTH daher, dass bei jenen das bei 30—40° C koagulierende lösliche Myogenfibrin präformiert im Muskel vorkommt, während bei diesen die gerinnende Substanz das bei höherer Temperatur gerinnende Muskulin (Myosin v. FÜRTH) ist. Destilliertes Wasser kann auch den Muskel starr machen Die Muskelstarre.

(Wasserstarre). Säuren, selbst sehr schwache wie die Kohlensäure, können rasch die Starre hervorrufen (Säurestarre) oder das Auftreten derselben beschleunigen. In ähnlicher Weise wirken auch eine Menge chemisch differenter Substanzen, wie Chloroform, Äther, Alkohol, ätherische Öle, Koffein und mehrere Alkaloide. Diejenige Starre, welche durch Säuren oder andere Agenzien, welche wie der Alkohol das Eiweiss koagulieren, hervorgerufen wird, dürfte ebenso wie die Wärmestarre ein ganz anderer Vorgang als die spontane Starre sein.

Bei dem Übergange des Muskels in Totenstarre wird er kürzer und dicker, fester, trübe, undurchsichtig und weniger dehnbar. Der saure Anteil der amphoteren Reaktion wird stärker, ein Verhalten, welches von den meisten Forschern durch die Annahme einer Milchsäurebildung erklärt wird. Dass diese Zunahme der sauren Reaktion wenigstens zum Teil durch eine Umsetzung eines Teils des Diphosphates in Monophosphat durch Milchsäure bedingt ist, lässt sich wohl auch kaum bezweifeln. Die Angaben darüber, ob in dem totenstarren Muskel daneben auch freie Milchsäure sich vorfindet oder nicht, sind dagegen streitig [1]. Die chemischen Vorgänge, welche bei dem Starrwerden des Muskels in ihm verlaufen, sollen nach den gewöhnlichen Angaben ausser der Säurebildung folgende sein. Bei der Gerinnung des Plasmas entsteht, wie man allgemein annimmt, ein Myosingerinnsel, welches die grössere Härte und die verminderte Durchsichtigkeit bedingen soll, eine Angabe, die unter Berücksichtigung der Untersuchungen von v. FÜRTH wohl dahin abgeändert werden dürfte, dass hierbei ein aus Myogen- und Myosinfibrin bestehendes Gerinnsel entsteht. Das Auftreten des Gerinnsels kann durch die gleichzeitig stattfindende Milchsäurebildung beschleunigt werden. Es wird ferner Kohlensäure gebildet, die indessen nicht aus einer direkten Oxydation, sondern aus Spaltungsvorgängen hervorgeht. Ein ausgeschnittener Muskel produziert nämlich nach HERMANN [2] auch bei Abwesenheit von Sauerstoff Kohlensäure, wenn er in Totenstarre übergeht. Zu dieser gang und gäbe Ansicht von dem Wesen der Totenstarre ist jedoch zu bemerken, dass FOLIN [3] bei darauf besonders gerichteten Untersuchungen keine Eiweissgerinnung bei der Starre konstatieren konnte.

Die Muskelstarre

Da viele Forscher eine vermehrte Bildung von Milchsäure bei dem Auftreten der Totenstarre annehmen, so entsteht zunächst die Frage, aus welchem Muskelbestandteil diese Säure gebildet wird. Am nächsten liegt hier gewiss die Annahme zur Hand, dass die Milchsäure aus dem Glykogen entstehe, und eine Abnahme des Glykogens bei der Starre ist in der Tat auch von einigen Forschern, wie von NASSE und WERTHER beobachtet worden. Auf der anderen Seite hat

Muskelstarre und Glykogenverbrauch.

1) Es ist hier nicht möglich, auf die streitigen Angaben über die Reaktion des Muskels und die sie bedingenden Stoffe des Näheren einzugehen. Es wird deshalb hier auf die Arbeiten von HEFFTER und RÖHMANN (dies. Kap., S. 380) verwiesen. In diesen Arbeiten sind auch die Untersuchungen früherer Forscher mehr oder weniger vollständig besprochen worden.

2) Untersuchungen über den Stoffwechsel der Muskeln etc. Berlin 1867.

3) Amer. Journ. of Physiol. 9.

jedoch BÖHM[1]) Fälle beobachtet, in welchen gar kein Glykogenverbrauch bei der Starre stattgefunden hatte, und er hat ferner gefunden, dass die Menge der entstehenden Milchsäure dem Glykogengehalte nicht proportional ist. Es ist also wohl möglich, dass der Glykogenverbrauch und die Milchsäurebildung im Muskel zwei voneinander unabhängige Vorgänge sein können, und dem oben von der Entstehung der Fleischmilchsäure Gesagten gemäss könnte die Milchsäure im Muskel wohl ein Produkt der Eiweisszersetzung sein. Auch der Ursprung der Kohlensäure ist vielleicht nicht in einer Zersetzung des Glykogens (oder des Zuckers) zu suchen. PFLÜGER und STINTZING[2]) haben nämlich gefunden, dass in dem Muskel eine Substanz vorkommt, die beim Sieden mit Wasser reichlich Kohlensäure liefert und die wahrscheinlich dieselbe ist, welche unter Bildung von Kohlensäure bei Tetanus und wohl auch bei der Starre zersetzt wird. Es ist in diesem Zusammenhange daran zu erinnern, dass die Phosphorfleischsäure als Spaltungsprodukte sowohl Milchsäure als Kohlensäure gibt.

Wenn die Muskelstarre einige Zeit gedauert hat, wird sie wieder gelöst und der Muskel wird weicher. Dies kann teils von einem stärkeren Sauerwerden mit einer Auflösung des Myosingerinnsels durch die Säure und teils von autolytischen Vorgängen (VOGEL)[3]) herrühren. Lösung der Starre.

Der Stoffwechsel im ruhenden und arbeitenden Muskel. Von einer Reihe hervorragender Forscher, PFLÜGER und COLASANTI, ZUNTZ und RÖHRIG[4]) u. a. ist es dargetan worden, dass der Stoffwechsel im Muskel von dem Nervensysteme reguliert wird. Selbst in der Ruhe im gewöhnlichen Sinne, wenn also keine mechanische Arbeit geleistet wird, befindet sich der Muskel in einem Zustande, welcher von ZUNTZ und RÖHRIG als *„chemischer Tonus“* bezeichnet wurde. Dieser Tonus scheint ein Reflextonus zu sein, und dementsprechend kann er durch Aufheben der Verbindung zwischen den Muskeln und den nervösen Zentralorganen, durch Durchschneiden des Rückenmarkes oder der Muskelnerven herabgesetzt werden. Die Möglichkeit, durch verschiedene Eingriffe den chemischen Tonus des Muskels herabsetzen zu können, liefert ein wichtiges Hilfsmittel zur Entscheidung der Frage, welchen Umfanges und welcher Art die in dem Muskel in der Ruhe in gewöhnlichem Sinne verlaufenden chemischen Prozesse seien. Behufs einer vergleichenden chemischen Untersuchung der in dem arbeitenden und dem ruhenden Muskel verlaufenden Prozesse hat man sonst in verschiedener Weise verfahren. Man hat nämlich teils ausgeschnittene, gleichnamige, arbeitende und ruhende Muskeln, teils das arterielle und venöse Muskel- Chemischer Tonus. Methoden zur Untersuchung des Stoffwechsels im Muskel.

1) NASSE, Beitr. z. Physiol. der kontrakt. Substanz, PFLÜGERS Arch. **2**; WERTHER, ebenda **46**; BÖHM, ebenda **23** u. **46**.

2) PFLÜGERS Arch. **18**.

3) R. VOGEL, Unters. über Muskelsaft, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1902.

4) Vergl. die Arbeiten von PFLÜGER und seinen Schülern in seinem Archive, **4**, **12**, **14**, **16**, **18**; RÖHRIG, PFLÜGERS Arch. **4**, S. 57. Vergl. auch ZUNTZ, ebenda **12**, S. 522. Über den Stoffwechsel nach Curarevergiftung vergl. man ferner FRANK u. VOIT, Zeitschr. f. Biologie **42** und FRANK u. GEBHARD, ebenda **43**.

blut in der Ruhe und bei der Arbeit verglichen, und endlich hat man auch den Gesamtstoffwechsel, d. h. die Einnahmen und Ausgaben des Organismus, in diesen zwei verschiedenen Zuständen untersucht.

Durch die nach diesen verschiedenen Methoden ausgeführten Untersuchungen hat man gefunden, dass der ruhende Muskel aus dem Blute Sauerstoff aufnimmt und an dasselbe Kohlensäure abgibt, und ferner, dass die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes grösser als diejenige Sauerstoffmenge ist, welche die gleichzeitig abgegebene Kohlensäure enthält. Der Muskel hält also in irgend einer Verbindung einen Teil des in der Ruhe aufgenommenen Sauerstoffes zurück. Während der Arbeit ist der Stoffwechsel und damit auch der Gaswechsel im Muskel gesteigert. Der Tierorganismus nimmt während der Arbeit bedeutend mehr Sauerstoff als in der Ruhe auf und scheidet auch bedeutend mehr Kohlensäure aus. Die Menge Sauerstoff, welche als Kohlensäure den Körper verlässt, ist jedoch während der Arbeit regelmässig bedeutend grösser als die in derselben Zeit aufgenommene Sauerstoffmenge, und das venöse Muskelblut ist während der Arbeit ärmer an Sauerstoff und reicher an Kohlensäure als in der Ruhe. Der Gaswechsel im Muskel verhält sich also bei der Arbeit umgekehrt wie in der Ruhe, indem nämlich der arbeitende Muskel eine Kohlensäuremenge abgibt, welche der gleichzeitig aufgenommenen Sauerstoffmenge nicht entspricht, sondern bedeutend grösser ist. Es folgt hieraus, dass bei der Muskelarbeit nicht nur Oxydations-, sondern auch Spaltungsprozesse verlaufen, was auch daraus hervorgeht, dass ausgeschnittene blutleere Muskeln einige Zeit in einer sauerstofffreien Atmosphäre arbeiten können und dabei auch Kohlensäure abgeben (HERMANN)[1].

Gaswechsel bei der Muskelarbeit.

Während der Muskelruhe in gewöhnlichem Sinne findet ein Glykogenverbrauch statt. Dies geht daraus hervor, dass die Menge des Glykogens vermehrt und dementsprechend der Glykogenverbrauch herabgesetzt ist in solchen Muskeln, deren chemischer Tonus infolge Nervendurchschneidung oder in anderer Weise herabgesetzt worden ist (BERNARD, CHANDELON, WAY)[2]) u. a. Bei der Arbeit ist dieser Glykogenverbrauch gesteigert, und durch die Untersuchungen mehrerer Forscher (NASSE, WEISS, KÜLZ, MARCUSE, MANCHÉ, MORAT und DUFOUR)[3]) ist die Tatsache sicher festgestellt worden, dass die Menge des Glykogens in den Muskeln bei der Arbeit rasch und stark abnimmt. Bei der Arbeit wird auch, wie die Untersuchungen von CHAUVEAU und KAUFMANN, QUINQUAUD, MORAT und DUFOUR, CAVAZZANI und namentlich von SEEGEN[4])

Kohlehydratverbrauch während der Arbeit.

1) l. c. Über Gaswechsel im ausgeschnittenen Muskel vergl. man ferner, J. TISSOT, Archives de Physiol. (5) **6** u. **7** und Compt. rend. **120**.

2) CHANDELON, PFLÜGERS Arch. **13**; WAY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **34**, wo man auch die einschlägige Literatur findet.

3) NASSE, PFLÜGERS Arch. **2**; WEISS, Wien. Sitzungsber. **64**, Abt. 2; KÜLZ in LUDWIG-Festschrift Marburg 1891; MARCUSE, PFLÜGERS Arch. **39**; MANCHÉ, Zeitschr. f. Biologie **25**; MORAT u. DUFOUR, Arch. de Physiol. (5) **4**.

4) CHAUVEAU u. KAUFMANN, Compt. rend. **103**, **104**, **105**; QUINQUAUD, MALYS Jahresber. **16**, S. 321; MORAT u. DUFOUR l. c.; CAVAZZANI, Zentralbl. f. Physiol. **8**; SEEGEN, Die Zuckerbildung im Tierkörper, Berlin 1890, Zentralbl. f. Physiol. **8**, S. 417 u. **9** u. **10**; DU BOIS-REYMONDS Arch. 1895 u. 1896; PFLÜGERS Arch. **50**.

gezeigt haben, Zucker aus dem Blute aufgenommen und verbraucht. Nach SEEGEN findet eine sehr reichliche Zuckerbildung in der Leber statt, das Lebervenenblut ist dementsprechend wesentlich reicher an Zucker als das Pfortaderblut und dieser Blutzucker soll nach ihm die Quelle zur Wärmebildung und Arbeitsleistung überhaupt sein. Es ist allerdings wahr, dass gegen einige dieser Untersuchungen wichtige Einwände erhoben werden können, und eine Zuckerbildung in dem von SEEGEN behaupteten Umfange ist von mehreren Forschern, in letzter Zeit von ZUNTZ und MOSSE[1]), in Abrede gestellt worden; aber trotzdem dürfte kein Zweifel darüber bestehen können, dass bei der Muskelarbeit Zucker verbraucht wird. Zuckerverbrauch.

Die amphotere Reaktion des ruhenden Muskels schlägt während der Arbeit in eine stärker saure um (DU BOIS-REYMOND u. a.), und diese saure Reaktion nimmt wenigstens bis zu einer gewissen Grenze mit der Arbeit zu. Die rascher sich kontrahierenden blassen Muskeln sollen auch nach GLEISS[2]) während der Arbeit mehr Säure als die langsamer sich kontrahierenden roten produzieren. Die bei der Arbeit auftretende saure Reaktion leitete man früher allgemein von einer Milchsäurebildung her, eine Ansicht, die indessen später von ASTASCHEWSKY, PFLÜGER und WARREN, welche in den tetanisierten Muskeln weniger Milchsäure als in den ruhenden fanden, bekämpft worden ist. Auch MONARI fand eine Abnahme der Milchsäure im Muskel infolge der Arbeit, und nach HEFFTER soll durch Tetanus erzeugende Gifte der Milchsäuregehalt des Muskels vermindert werden. Dem gegenüber haben aber MARCUSE und WERTHER eine, wie es scheint, unzweifelhafte Milchsäurebildung bei der Arbeit konstatieren können, und die Angaben sind also sehr streitig. Für eine Milchsäurebildung während der Arbeit sprechen aber andere Beobachtungen. SPIRO fand einen vermehrten Milchsäuregehalt im Blute nach der Arbeit. COLASANTI und MOSCATELLI fanden kleine Mengen Milchsäure im Harne von Menschen nach angestrengten Märschen und WERTHER beobachtete endlich ein reichliches Übertreten von Milchsäure in den Froschharn nach Tetanus. Nach HOPPE-SEYLER soll dagegen, in Übereinstimmung mit seiner Ansicht über die Entstehungsweise der Milchsäure überhaupt, bei der Arbeit Milchsäure in den Muskeln nicht regelmässig, sondern nur bei nicht ausreichender Sauerstoffzufuhr gebildet werden. ZILLESEN[3]) hat in der Tat auch gefunden, dass bei künstlicher Absperrung der Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln während des Lebens mehr Milchsäure als unter normalen Verhältnissen gebildet wird. Säurebildung im arbeitenden Muskel.

1) MOSSE, PFLÜGERS Arch. **63**; ZUNTZ, Zentralbl. f. Physiol. **10** und DU BOIS-REYMONDS Arch. 1896, S. 538. Vergl. auch FR. SCHENCK in PFLÜGERS Arch. **61** u. **65**.

2) PFLÜGERS Arch. **41**.

3) ASTASCHEWSKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; WARREN, PFLÜGERS Arch. **24**; MONARI, MALYS Jahresber. **19**, S. 303; HEFFTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**; MARCUSE l. c.; WERTHER, PFLÜGERS Arch. **46**; SPIRO, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; COLASANTI u. MOSCATELLI, MALYS Jahresber. **17**, S. 212; HOPPE-SEYLER l. c. und Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**, S. 476; ZILLESEN, ebenda **15**.

Es ist einleuchtend, dass die Versuche mit Muskeln in situ, also mit von Blut durchströmten Muskeln, für die vorliegende Frage aus dem Grunde nicht entscheidend sein können, weil die bei der Arbeit vielleicht gebildete Milchsäure mit dem Blute den Muskeln entführt wird. Gegen diejenigen Versuche, in welchen man nach übermässiger Arbeit Milchsäure im Blute oder im Harne gefunden hat, wie auch besonders gegen die Versuche mit ausgeschnittenen arbeitenden Muskeln lässt sich dagegen der Einwand erheben, dass in diesen Fällen die Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln nicht ausreichend gewesen sei, und dass die infolge hiervon stattgefundene Milchsäurebildung, der Ansicht von HOPPE-SEYLER entsprechend, keinem ganz normalen Vorgange entspricht. Die Frage nach einer Milchsäurebildung im arbeitenden Muskel unter ganz physiologischen Verhältnissen ist also noch etwas strittig, wenn auch mehrere Beobachtungen eine solche mindestens höchst wahrscheinlich machen.

Milchsäurebildung.

Nach SIEGFRIED nimmt die Menge der Phosphorfleischsäure während der Arbeit ab. Dies gilt jedoch nach MACLEOD nur für intensive Muskelarbeit, während sonst bei der Arbeit hauptsächlich der nicht in Nukleonen vorhandene, organisch gebundene Phosphor vermindert und die Menge der Phosphate vermehrt werden soll. Dieses letztere stimmt mit einer älteren Beobachtung von WEYL und ZEITLER[1]), derzufolge der arbeitende Muskel eine grössere Menge Phosphorsäure als der ruhende enthält. Wie in dem toten rührt in dem arbeitenden Muskel die etwas stärker saure Reaktion wahrscheinlich zum Teil von einem grösseren Gehalte an Monophosphat her.

Verhalten des Phosphors.

Der Gehalt ausgeschnittener Muskeln an Eiweiss soll nach den Angaben älterer Forscher infolge der Arbeit abnehmen. Die Richtigkeit dieser Angabe wird jedoch von anderen Forschern bestritten. Ebenso sind die älteren Angaben über die Menge der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe im Muskel in der Ruhe und bei der Arbeit unsicher. Nach den Untersuchungen von MONARI[2]) soll indessen die Gesamtmenge des Kreatins und Kreatinins bei der Arbeit sich vermehren und zwar bei einem Übermasse von Muskelarbeit besonders die Kreatininmenge. Das Kreatinin entsteht dabei im wesentlichen aus dem Kreatin. Bei übermässiger Arbeit findet sich nach MONARI im Muskel auch Xanthokreatinin, dessen Menge ein Zehntel von der Menge des Kreatinins betragen kann. Die Menge der Xanthinkörper soll dagegen nach MONARI unter dem Einflusse der Arbeit abnehmen. Dass der arbeitende Muskel eine geringere Menge wasserlösliche und eine grössere Menge in Alkohol lösliche Stoffe als der ruhende enthält, scheint sicher dargetan zu sein (HELMHOLTZ[3]).

Verhalten des Eiweisses und der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Die Frage nach dem Verhalten der stickstoffhaltigen Bestandteile des Muskels in der Ruhe und während der Arbeit hat man auch durch Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung in diesen verschiedenen Körperzuständen zu

1) SIEGFRIED, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; MACLEOD, ebenda **28**; WEYL u. ZEITLER, ebenda **6**, S. 557.

2) MALYs Jahresber. **19**, S. 296.

3) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1845.

entscheiden versucht. Während man früher, in Übereinstimmung mit der Ansicht LIEBIGS, es als feststehend betrachtete, dass die Stickstoffausscheidung durch den Harn infolge der Arbeit sich vermehre, haben spätere Untersuchungen, besonders von VOIT an Hunden und von PETTENKOFER und VOIT an Menschen, zu einem ganz anderen Resultat geführt. Sie haben nämlich gezeigt, was auch spätere Forscher, wie J. MUNK, HIRSCHFELD[1]) u. a. bestätigt haben, dass die Arbeit ohne eine Steigerung, jedenfalls ohne wesentliche Steigerung der Stickstoffausscheidung von statten gehen kann. Stickstoffausscheidung während oder nach der Arbeit.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch Beobachtungen, die eine nicht unbedeutende Steigerung des Eiweissumsatzes während oder nach der Arbeit gezeigt haben. Es gehören hierher die Beobachtungen von FLINT und PAVY an einem Schnellläufer, von v. WOLFF, v. FUNKE, KREUZHAGE und KELLNER an einem Pferde, von DUNLOP und seinen Mitarbeitern an arbeitenden Menschen, von KRUMMACHER, PFLÜGER, ZUNTZ und seinen Schülern[2]) u. a. Es gehören hierher ferner die Untersuchungen über die Ausscheidung des Schwefels in der Ruhe und während der Arbeit. Die Ausscheidung von Stickstoff und Schwefel läuft bei ruhenden und arbeitenden Personen dem Eiweissumsatze parallel, und die Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Schwefels ist deshalb auch ein Mass der Eiweisszersetzung. Es liegen nun sowohl ältere Untersuchungen von ENGELMANN, FLINT und PAVY, wie auch neuere von BECK und BENEDIKT[3]), von DUNLOP und seinen Mitarbeitern vor, die eine vermehrte Schwefelausscheidung während oder nach der Arbeit konstatiert haben und die also ebenfalls einer gesteigerten Eiweissumsetzung infolge der Muskelarbeit das Wort reden. Stickstoff- und Schwefelausscheidung.

Dass aber ein gesteigerter Eiweisszerfall keine notwendige direkte Folge der Arbeit ist, geht daraus hervor, dass mehrere Forscher wie CASPARI, BORNSTEIN, KAUP, WAIT, A. LOEWY, ATWATER und BENEDIKT[4]) sogar eine Zurückhaltung von Stickstoff und einen Eiweissansatz während und infolge der Arbeit beobachtet haben. Die widersprechenden Beobachtungen über den Eiweissumsatz während und infolge der Arbeit stehen übrigens nicht unvermittelt einander gegenüber, denn auf die Grösse des Eiweissumsatzes wirken viele Nebenumstände, wie die Menge und Zusammensetzung der Nahrung, der Fettbestand des Körpers, Eiweissumsatz und Arbeit.

1) VOIT, Untersuch. über den Einfluss des Kochsalzes, des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel, München 1860 und Zeitschr. f. Biologie **2**; J. MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1890 u. 1896; HIRSCHFELD, VIRCHOWS Arch. **121**.

2) FLINT, Journ. of Anat. u. Physiol. **11** u. **12**; PAVY, The Lancet 1876 u. 1877; WOLFF, v. FUNKE, KELLNER, Zit. nach VOIT in HERMANNS Handb. **6**, S. 197; DUNLOP, NOEL-PATON, STOCKMAN u. MACCADAM, Journ. of Physiol. **22**; KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie **33**; PFLÜGER in seinem Arch. **50**; ZUNTZ, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894.

3) ENGELMANN, ebenda 1871; BECK u. BENEDIKT, PFLÜGERS Arch. **54** im übrigen Fussnote 2.

4) CASPARI, PFLÜGERS Arch. **83**; BORNSTEIN, ebenda; KAUP, Zeitschr. f. Biologie **43**; WAIT, U. S. Depart Agricult. Bull. **89** (1901); ATWATER u. BENEDIKT, ebenda, Bull. **69** (1899); LOEWY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.

die Wirkung der Arbeit auf den Respirationsmechanismus usw. ein, und diese können das Versuchsergebnis wesentlich beeinflussen.

In neuester Zeit hat STEYRER[1]) in einem Versuche gefunden, dass der Muskelsaft eines anhaltend tetanisierten Muskels etwas ärmer an Muskulin und entsprechend reicher an Myogen als der Saft des entsprechenden, nicht tetanisierten Muskels war. Hieraus lassen sich noch keine bestimmten Schlüsse ziehen, es spricht aber diese Beobachtung nicht für einen Verbrauch von Eiweiss während der Arbeit.

Fett und Muskelarbeit.

Die älteren Untersuchungen über den Fettgehalt ausgeschnittener Muskeln in der Ruhe und während der Arbeit hatten zu keinen entscheidenden Resultaten geführt. Nach den neueren Untersuchungen von ZUNTZ und BOGDANOW[2]) würde dagegen das dem Muskelfaser angehörige, schwer extrahierbare Fett bei der Arbeit beteiligt sein, und es gibt ausserdem mehrere Stoffwechselversuche von VOIT, PETTENKOFER und VOIT, J. FRENTZEL[3]) u. a., welche einen vermehrten Fettumsatz während der Arbeit wahrscheinlich machen oder beweisen.

Chemische Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel.

Fasst man die Resultate der bisherigen Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im arbeitenden und ruhenden Muskel zusammen, so findet man die Arbeit durch folgendes charakterisiert. Der arbeitende Muskel nimmt mehr Sauerstoff auf und gibt mehr Kohlensäure ab als der ruhende; doch ist die Kohlensäureabgabe in bedeutend höherem Grade als die Sauerstoffaufnahme gesteigert. Es findet auch gewöhnlich infolge der Arbeit eine Erhöhung des respiratorischen Quotienten, $\frac{CO_2}{O}$, statt, was jedoch — wie in einem folgenden Kapitel über den Stoffwechsel näher auseinandergesetzt werden soll — nicht durch die Art der im Muskel bei genügender Sauerstoffzufuhr während der Arbeit verlaufenden Prozesse bedingt ist. Bei der Arbeit findet ein Verbrauch von Kohlehydraten, Glykogen und Zucker, statt. Ein Verbrauch von Zucker scheint jedoch nur für den mit Blut noch gespeisten Muskel bewiesen zu sein, während ein Glykogenverbrauch auch in ausgeschnittenen Muskeln beobachtet worden ist. Bei der Arbeit wird die Reaktion mehr sauer als vorher. Inwieweit dies durch eine Neubildung von Milchsäure bedingt ist, darüber gehen die Ansichten auseinander. Ein vermehrter Fettverbrauch ist mehrmals beobachtet worden. Die Menge des organisch gebundenen Phosphors nimmt ab, und eine Vermehrung der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe der Kreatiningruppe scheint vorzukommen. Den Eiweissumsatz hat man in einigen Versuchsreihen vermehrt gefunden, in anderen dagegen nicht; eine gesteigerte Stickstoffausscheidung scheint jedoch keine notwendige, direkte Folge der Muskelarbeit zu sein.

An das nun Angeführte knüpft sich die Frage nach dem materiellen Substrate der Muskelarbeit, insoferne als diese letztere in chemischen Umsetzungen ihren Grund hat, auf das innigste an. Früher suchte man mit LIEBIG die Quelle der Muskelkraft in einer Umsetzung von Eiweissstoffen; heutzutage

1) HOFMEISTERS Beitr. 4.
2) Vergl. Fussnote 2, S. 395.
3) PFLÜGERS Arch. 68.

ist man aber einer anderen Ansicht. FICK und WISLICENUS[1]) bestiegen den Berg Faulhorn und berechneten die Grösse der von ihnen dabei geleisteten mechanischen Arbeit. Mit ihr verglichen sie dann das mechanische Äquivalent der in derselben Zeit umgesetzten, aus der Stickstoffausscheidung mit dem Harne zu berechnenden Eiweissmenge und sie fanden dabei, dass die tatsächlich geleistete Arbeit lange nicht durch den Eiweissverbrauch gedeckt werden konnte. Es war hiermit also bewiesen, dass das Eiweiss allein nicht das materielle Substrat der Muskelarbeit gewesen war und dass diese letztere vielmehr zum allergrössten Teil von dem Umsatz stickstofffreier Substanzen herrührte. Zu ähnlichen Schlüssen führten auch die Stoffwechselversuche von VOIT, von PETTENKOFER und VOIT und anderen Forschern, welche zeigten, dass bei unveränderter Stickstoffausscheidung die Kohlensäureausscheidung während der Arbeit höchst bedeutend vermehrt war. Man betrachtet es nunmehr auch als sicher bewiesen, dass die Muskelarbeit wesentlich durch den Umsatz stickstofffreier Substanzen bedingt sein kann. Dagegen wäre die Annahme nicht berechtigt, dass die Muskelarbeit ausschliesslich auf Kosten der stickstofffreien Substanzen geschehe und dass die Eiweissstoffe als Kraftquelle ohne Belang seien.

Quellen der Muskelkraft.

In dieser Hinsicht sind namentlich die Untersuchungen von PFLÜGER[2]) von grossem Interesse. Er ernährte eine Dogge während mehr als 7 Monate mit Fleisch, dessen Gehalt an Fett und Kohlehydraten so gering war, dass er für die Erzeugung der Herzarbeit allein nicht genügte, und er liess das Tier während Perioden von 14, 35 oder sogar 41 Tagen schwere Arbeit ausführen. Das unzweifelhafte Resultat dieser Versuchsreihen war, dass „volle Muskelarbeit bei Abwesenheit von Fett und Kohlehydrat in vollendetster Kraft sich vollzieht", und die Fähigkeit des Eiweisses, als Quelle der Muskelkraft zu dienen, lässt sich also nicht leugnen.

Quellen der Muskelkraft.

Es können also sowohl die stickstoffhaltigen wie die stickstofffreien Nährstoffe als Kraftquellen dienen; über den relativen Wert derselben gehen aber die Ansichten auseinander. Nach PFLÜGER geschieht keine Muskelarbeit ohne Eiweisszersetzung, und die lebendige Zellsubstanz bevorzugt in der Wahl immer das Eiweiss und verschmäht das Fett und den Zucker. Erst wenn das Eiweiss fehlt, begnügt sie sich mit diesen. Andere Forscher dagegen sind der Ansicht, dass der Muskel in erster Linie von dem Vorrate an stickstofffreien Nahrungsstoffen zehrt. Nach SEEGEN, CHAUVEAU und LAULANIÉ[3]) soll der Zucker sogar die einzige direkte Quelle der Muskelkraft sein. Die letztgenannten Forscher sind dementsprechend der Ansicht, dass auch das Fett nicht direkt, sondern erst nach vorgängiger Umwandlung in Zucker für die Arbeit verwertet wird, eine

Quellen der Muskelkraft.

[1]) Vierteljahrschr. d. Zürich. naturf. Gesellsch. **10**. Zit. nach Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1866, S. 309.

[2]) PFLÜGERS Arch. **50**.

[3]) Vergl. die Arbeiten von SEEGEN, Fussnote 4, S. 100, die Arbeiten von CHAUVEAU wie auch von ihm und seinen Mitarbeitern in den Compt. rend. **121**, **122** u. **123**; LAULANIÉ, Arch de Physiol. (5) 8.

Ansicht, deren Unhaltbarkeit indessen von ZUNTZ und seinen Mitarbeitern dargelegt worden ist. Wenn das Fett erst in Zucker umgewandelt werden müsste, ehe es der Arbeit dienen könnte, müsste nach ZUNTZ eine bestimmte Kraftleistung bei Fettnahrung etwa 30 p. c. Energie mehr erfordern als bei Kohlehydratzufuhr; aber dies ist nicht der Fall. Es sind vielmehr nach den Untersuchungen von ZUNTZ (zusammen mit) LOEB, HEINEMANN, FRENTZEL und REACH [1]) alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu dienen. Das Gesetz der Vertretung der Nährstoffe nach ihrem Brennwerte behält auch bei der Muskelarbeit seine Geltung, und das Fett wirkt dementsprechend mit seinem ganzen Energieinhalte, ohne vorher in Zucker umgewandelt zu werden. Von dem Mengenverhältnisse, in dem die Nährstoffe dem Muskel zur Verfügung stehen, hängt es ab, welchen er bevorzugt. Eine unmittelbare Vertretung des Körpermateriales durch die mit der Nahrung zugeführten Stoffe scheint indessen bei der Muskeltätigkeit im gewöhnlichen Nahrungszustande nicht stattzufinden. Nach JOHANSSON und KORAEN [2]) wird nämlich die durch eine bestimmte Arbeit bedingte CO_2-Abgabe durch Zufuhr von Nahrungsstoffen (Eiweiss oder Zucker) nicht beeinflusst.

Quellen der Muskelkraft.

Als Kraftquelle bezeichnet SIEGFRIED, wie schon oben angegeben, auch die Phosphorfleischsäure. Nach den Untersuchungen von ihm und KRÜGER [3]) kommt im Muskel zum Teil fertige Phosphorfleischsäure, die bei der Spaltung unter anderem Kohlensäure liefert, und zum Teil eine hypothetische Aldehydverbindung derselben vor, eine Verbindung, die erst durch Oxydation in Phosphorfleischsäure übergeht. Nach SIEGFRIED liegt deshalb die Annahme nahe, dass in dem ruhenden Muskel, wo mehr Sauerstoff verbraucht als in der Kohlensäure ausgeschieden wird, diese reduzierende Aldehydsubstanz sich allmählich zu Phosphorfleischsäure oxydiert, die dann unter Abspaltung von Kohlensäure vom tätigen Muskel verbraucht wird.

Phosphorfleischsäure als Kraftquelle.

Quantitative Zusammensetzung des Muskels. Für rein praktische Zwecke, wie für die Bestimmung des Nährwertes verschiedener Fleischsorten, sind eine Menge Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt worden. Mehr exakte wissenschaftliche Analysen, mit genügender Rücksicht auf die Menge der verschiedenen Eiweissstoffe und der übrigen Muskelbestandteile ausgeführt, gibt es dagegen nicht; sie sind nämlich unvollständig und beziehen sich nur auf bestimmte Bestandteile.

Um dem Leser eine etwaige Vorstellung von der wechselnden Zusammensetzung der Muskelsubstanz zu geben, teile ich hier folgende, zum grössten Teil dem Lehrbuche K. B. HOFMANNS [4]) entlehnte Übersichtstabelle, die indessen den jetzigen Anforderungen leider nicht entspricht, mit. Die Zahlen sind auf 1000 Teile berechnet.

Quantitative Zusammensetzung.

1) LOEB, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1894; HEINEMANN, PFLÜGERS Arch. **83**; FRENTZEL u. REACH, ebenda.

2) Skand. Arch. f. Physiol. **13**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

4) KARL B. HOFMANN, Lehrb. d. Zoochem. Wien 1876, S. 104.

Muskeln von:	Säugetieren	Vögeln	Kaltblütern
Feste Stoffe	217—255	227—282	200
Wasser	745—783	717—773	800
Organische Stoffe	208—245	217—263	180—190
Anorganische Stoffe	9—10	10—19	10—20

Myosin	35—106	29,8—111	29,7—87
Stromasubstanz (DANILEWSKI)	78—161	88,0—184	70,0—121
Kreatin	2	3,4	2,3
Xanthinkörper	1,3—1,7	0,7—1,3	—
Inosinsäure (Baryumsalz)	0,1	0,1—0,3	—
Protsäure	—	—	7,0
Taurin	0,7 (Pferd)	—	1,1
Inosit	0,03	—	—
Glykogen	4—37	—	3—5
Milchsäure	0,4—0,7		

Phosphorsäure	3,4—4,8
Kali	3,0—4,0
Natron	0,3
Kalk	0,2
Magnesia	0,4
Chlornatrium	0,04—0,1
Eisenoxyd	0,04—0,1

Quantitative Zusammensetzung der Muskeln.

In dieser Tabelle, welche übrigens in Anbetracht der bedeutenden Schwankungen, welche in der Zusammensetzung des Muskels vorkommen können, nur einen untergeordneten Wert hat, finden sich keine Angaben über die Menge des Fettes. Wegen der sehr schwankenden Menge des Fettes in dem Fleische und der Mangelhaftigkeit älterer Bestimmungsmethoden ist es in der Tat auch kaum möglich, zuverlässige Mittelwerte[1]) für diesen Stoff anzuführen. Selbst nach möglichst sorgfältigem Wegpräparieren von allem ohne chemische Hilfsmittel aus dem Muskel zu entfernenden Fett, bleibt jedoch stets eine wechselnde Menge intermuskulären Fettes, welches nicht dem eigentlichen Muskelgewebe angehört, zurück. Die kleinste Fettmenge im Muskel von mageren Ochsen beträgt nach GROUVEN 6,1 p. m. und nach PETERSEN 7,6 p. m. Der letztgenannte Forscher fand auch regelmässig bei Rindern einen geringeren Fettgehalt, 7,6—8,6 p. m., in dem Vorderteil und einen grösseren, 30,1—34,6 p. m., in dem Hinterteil der Tiere, ein Verhalten, welches STEIL[1]) jedoch nicht bestätigt fand. Einen niedrigen Fettgehalt hat man auch in den Muskeln wilder Tiere gefunden. Es fanden z. B. KÖNIG und FARWICK in den Muskeln der Extremitäten beim Hasen 10,7 und in den Muskeln des Rebhuhnes 14,3 p. m. Fett. Die Muskeln von Schweinen und gemästeten Tieren sind, wenn alles anhängende Fett entfernt worden ist, sehr fettreich, mit 40—90 p. m. Sehr reich an Fett sind auch die Muskeln einiger Fische. Es enthält z. B. nach ALMÉN das Fleisch von Lachs, Makrele und Aal resp. 100, 164 und 329 p. m. Fett[2]).

Fettgehalt der Muskeln.

1) Vergl. STEIL, PFLÜGERS Arch. 61.

2) Bezüglich sowohl der obigen Literaturangaben wie auch der ausführlicheren Angaben über die Zusammensetzung des Fleisches verschiedener Tiere wird auf das Buch von KÖNIG, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., verwiesen.

Die Menge des Wassers in den Muskeln unterliegt bedeutenden Schwankungen. Einen besonderen Einfluss übt der Fettgehalt aus, und zwar derart, dass das Fleisch im allgemeinen in dem Masse ärmer an Wasser als es reicher an Fett ist. Der Gehalt an Wasser hängt jedoch nicht von dem Fettgehalte allein, sondern auch von mehreren anderen Umständen ab, unter welchen auch das Alter der Tiere zu nennen ist. Bei jüngeren Tieren sind die Organe im allgemeinen und sonach auch die Muskeln ärmer an festen Stoffen und reicher an Wasser. Beim Menschen nimmt der Wassergehalt bis zum kräftigen Mannesaltrr ab, nimmt aber dann gegen das Greisenalter wieder zu. Es wirken auf den Wassergehalt auch Arbeit und Ruhe derart ein, dass der arbeitende Muskel mehr Wasser als der ruhende enthält. Das ununterbrochen arbeitende Herz soll angeblich auch die wasserreichste Muskulatur haben. Dass der Wassergehalt unabhängig von dem Fettgehalte wechseln kann, zeigt sich deutlich bei einem Vergleich der Muskeln verschiedener Tierklassen. Bei den Kaltblütern haben die Muskeln im allgemeinen einen höheren, bei den Vögeln einen niedrigeren Wassergehalt. Wie verschieden der Wassergehalt (unabhängig von dem Fettgehalte) in dem Fleische verschiedener Tiere sein kann, geht sehr deutlich bei einem Vergleiche von Rinder- und Fischfleisch hervor. Nach den Analysen ALMÉNS[1]) enthalten die Muskeln von mageren Ochsen 15 p. m. Fett und 767 p. m. Wasser; das Fleisch des Hechtes enthält dagegen nur 1,5 p. m. Fett und 839 p. m. Wasser.

Wassergehalt der Muskeln.

Für gewisse Zwecke und namentlich für die Ausführung von Stoffwechselversuchen ist es von Wichtigkeit, die elementäre Zusammensetzung des Fleisches zu kennen. Bezüglich des Stickstoffgehaltes hat man in dieser Hinsicht für das frische, magere Fleisch nach dem Vorschlage VOITS früher die Zahl 3,4 p. c. als Mittel angenommen. Nach NOWAK und HUPPERT[2]) kann jedoch diese Zahl um 0,6 p. c schwanken, und bei genauen Versuchen ist es deshalb notwendig, besondere Stickstoffbestimmungen auszuführten. Vollständige Elementaranalysen des Fleisches sind später mit grosser Sorgfalt von ARGUTINSKY ausgeführt worden. Als Mittel für das im Vacuo getrocknete, entfettete Ochsenfleisch, nach Abzug des Glykogens, erhielt er dabei folgende abgerundete Zahlen. **C** 49,6; **H** 6,9 **N** 15,3; **O + S** 23,0 und Asche 5,2 p. c. KÖHLER fand als Mittel für wasser- und fettfreies Rindfleisch **C** 49,86; **H** 6,78; **N** 15,68; **O + S** 22,3 p. c., also sehr ähnliche Zahlen. Derselbe Forscher hat ähnliche Analysen des Fleisches verschiedener Tiere ausgeführt und auch den Kalorienwert der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz bestimmt. Dieser Wert war pr. 1 g Substanz 5,599—5,677 Kal. Das Verhältnis von Kohlenstoff zu Stickstoff, welches ARGUTINSKY „Fleischquotient" nennt, ist nach ihm im Mittel gleich 3,54 : 1. Aus den Analysen KÖHLERS lässt sich als Mittel für Rindfleisch 3,15 : 1 und für Pferdefleisch 3;38 : 1 berechnen. Von dem Gesamtstickstoffe des Fleisches

Stickstoffgehalt des Fleisches.

Fleischquotient.

1) Nova Act. Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877 und MALYS Jahresber. 7.

2) VOIT, Zeitschr. f. Biologie **1**; HUPPERT, ebenda **7**; NOWAK, Wien. Sitzungsber. **64**.

kamen in den Bestimmungen SALKOWSKIS im Rindfleisch: auf unlösliches Eiweiss 77,4, auf lösliches Eiweiss 10,08 und auf übrige lösliche Stoffe 12,52 p. c. Stickstoff. Nach FRENTZEL und SCHREUER[1]) kommen von dem Gesamtstickstoffe etwa 7,74 p. c. auf die stickstoffhaltigen Extraktivstoffe.

Über die Mengen der Mineralbestandteile der Muskeln von Menschen und Tieren liegen ausführliche Untersuchungen von KATZ[2]) vor. Die Schwankungen der verschiedenen Elemente sind sehr beträchtlich. Das Schweinefleisch ist bedeutend reicher an Natrium, dem Kalium gegenüber, als andere Fleischsorten. Der Gehalt an Magnesium ist in allen untersuchten Fleischsorten mit Ausnahme von Schellfisch-, Aal- und Hechtfleisch grösser, oft bedeutend grösser als der Gehalt an Calcium. Das Rindfleisch ist sehr arm an Calcium. Kalium und Phosphorsäure sind in allem Fleisch die in grösster Menge vorkommenden Mineralstoffe.

Gehalt an Mineralstoffen.

Glatte Muskeln.

Die glatten Muskeln reagieren in der Ruhe neutral oder alkalisch (DU BOIS-REYMOND). Während der Arbeit reagieren sie sauer, wie aus der Beobachtung BERNSTEINS, dass der fast beständig kontrahierte Schliessmuskel von Anodonta im Leben sauer reagiert, hervorgeht. Auch die glatten Muskeln können, wie HEIDENHAIN und KÜHNE[3]) gezeigt haben, in Totenstarre übergehen und dabei sauer werden. Ein langsam spontan gerinnendes Plasma hat man auch in mehreren Fällen beobachtet.

Eiweisskörper der glatten Muskeln.

Über die Eiweisskörper der glatten Muskeln liegen ältere Angaben von HEIDENHAIN und HELLWIG[3]) vor; nach neueren Methoden sind sie aber zuerst von MUNK und VELICHI[4]) genauer untersucht worden. Diese Forscher erhielten nach der Methode von v. FÜRTH aus dem Muskelmagen von Schwein und Gans ein neutral reagierendes Plasma, welches bei Zimmertemperatur, wenn auch langsam gerann. Das Plasma enthielt ein durch Dialyse fällbares *Globulin*, welches bei 55—60° C gerann und also gewisse Ähnlichkeit mit dem KÜHNEschen Myosin zeigte. In noch grösserer Menge war in dem Plasma ein spontan gerinnendes *Albumin* vorhanden, welches indessen zum Unterschied von dem Myogen (v. FÜRTH) bei 45—50° C gerann und ohne lösliche Zwischenstufe bei der Spontangerinnung in die geronnene Modifikation überging. Alkalialbuminat kam nicht vor, wohl aber ein *Nukleoproteid*, welches in fast fünfmal so grosser Menge wie in der quergestreiften Muskulatur vorhanden war.

Eiweisskörper des Plasmas.

1) ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. **55**; KÖHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894; FRENTZEL u. SCHREUER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902.

2) PFLÜGERS Arch. **63**. Vergl. auch SCHMEY, Fussnote 1, S. 396.

3) DU BOIS-REYMOND bei NASSE in HERMANNS Handb. **1**, S. 339; BERNSTEIN, ebenda; HEIDENHAIN, ebenda S. 340, mit HELLWIG, ebenda S. 339; KÜHNE, Lehrb. S. 331.

4) MUNK u VELICHI, Zentralbl. f. Physiol. **12**.

Spätere Untersuchungen von BOTTAZZI und CAPPELLI, VINCENT und LEWIS, VINCENT und v. FÜRTH[1]) teils an Muskeln von Warmblütern und teils an solchen von niederen Tieren, haben zwar in einigen Punkten zu etwas abweichenden Ergebnissen geführt, bestätigen aber im grossen und ganzen die Beobachtungen von MUNK und VELICHI. Ausser dem Nukleoproteide enthalten also die glatten Muskel zwei, bezüglich der Gerinnungstemperatur dem Muskulin und Myosinogen (Myogen v. FÜRTH) entsprechende, wenn auch mit ihnen nicht identische Stoffe.

Eiweisskörper.

Hämoglobin kommt bei gewissen Tieren in den glatten Muskeln vor, fehlt aber bei anderen. *Kreatin* hat LEHMANN[2]) gefunden. *Taurin* soll neben *Kreatinin* (*Kreatin?*) nach FREMY und VALENCIENNES[3]) in den Muskeln der Cephalopoden vorkommen. Von stickstofffreien Stoffen sind mit Sicherheit *Glykogen* und *Milchsäure* gefunden worden. Die Mineralbestandteile sollen das eigentümliche Verhalten zeigen, dass die Natriumverbindungen den Kaliumverbindungen gegenüber vorherrschen.

Extraktivstoffe.

1) BOTTAZZI, Zentralbl. f. Physiol. **15**, S. 36; VINCENT u. LEWIS, Journ. of Physiol. **26**; VINCENT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**; v. FÜRTH, ebenda **31**.

2) Zit. nach NASSE l. c., S. 339.

3) Zit. nach KÜHNES Lehrb. S. 333

Zwölftes Kapitel.

Gehirn und Nerven.

Der Schwierigkeiten wegen, welche einer mechanischen Trennung und Isolierung der verschiedenen Gewebselemente der nervösen Zentralorgane und der Nerven im Wege stehen, ist man bis auf einige mikrochemische Reaktionen genötigt gewesen, hauptsächlich durch qualitative und quantitative Untersuchung der verschiedenen Teile des Gehirnes die verschiedene chemische Zusammensetzung der Zellen und der Nervenröhren zu erforschen. Aber selbst die chemische Untersuchung dieser Teile ist mit sehr grossen Schwierigkeiten verbunden; und wenn auch unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung des Gehirnes und der Nerven durch die Untersuchungen der neueren Zeit nicht unwesentlich vorwärts gerückt ist, so müssen wir jedoch einräumen, dass dieses Kapitel heutzutage noch als eines der am wenigsten aufgeklärten und am meisten verwickelten der physiologischen Chemie anzusehen ist. Gehirn.

Als chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven hat man Eiweisskörper verschiedener Art nachgewiesen, und zwar teils solche, welche in Wasser und verdünnten Neutralsalzlösungen unlöslich, teils solche, welche darin löslich sind. Unter den letzteren finden sich *Albumin* und *Globulin*. Auch *Nukleoalbumin*, welches oft als ein Alkalialbuminat aufgefasst worden ist, kommt im Gehirne vor. Ebenso wie es sog. Lecithalbumine, Verbindungen von Nukleoalbuminen mit Lecithin gibt, soll nach ULPIANI und LELLI[1]) im Gehirne eine analoge Protagonverbindung vorkommen, die indessen von ihnen als eine Verbindung zwischen Protagon und einem Pseudonuklein aufgefasst wird. HALLIBURTON[2]) fand im Gehirne zwei Globuline, von denen das eine bei 47—50° C und das andere bei 70° C koaguliert. In der grauen Substanz fand er ein bei 55—60° C gerinnendes Nukleoalbumin mit 0,5 p. c. Phosphor. In welcher Beziehung dieses Nukleoalbumin zu dem von LEVENE[3]) nachgewiesenen Eiweissstoffe.

1) Zit. nach Chem. Zentralbl. 1902, Bd. 2, S. 292.

2) On the chemical physiology of the animal cell. Kings College London. Physiological Laboratory. Collected papers. No. 1, 1893.

3) Arch. of Neurology and Psychopathology 2 (1899).

Nukleoproteide steht, welches etwa dieselbe Menge 0,56 p. c. Phosphor enthält, lässt sich nicht sagen. Dieses letztgenannte Nukleoproteid lieferte als Spaltungsprodukte Adenin und Guanin. Dass die Eiweisskörper wenigstens vorwiegend der grauen Substanz des Gehirnes und dem Achsenzylinder angehören, scheint unzweifelhaft zu sein. Dasselbe gilt auch, allem Anscheine nach, von dem *Nuklein*, welches von v. JACKSCH[1]) in überwiegender Menge in der grauen Substanz gefunden wurde. Dagegen kommt das, zuerst von KÜHNE nachgewiesene *Neurokeratin*, welches das Spongiosagerüst darstellt und als doppelte Scheiden, von welchen die äussere das Nervenmark unter der SCHWANNschen Scheide und die innere den Achsenzylinder umhüllt, in den Nerven vorkommt, ganz überwiegend in der weissen Substanz vor (KÜHNE und CHITTENDEN, BAUMSTARK[2]).

Nuklein und Neurokeratin.

Als einen, der weissen Substanz überwiegend oder vielleicht fast ganz ausschliesslich (BAUMSTARK) angehörenden Bestandteil, dürfte man vielleicht die phosphorhaltige Substanz, das *Protagon*, betrachten können. Dieses letztgenannte — wenn wir uns vorläufig an das am genauesten studierte Protagon halten, denn es gibt vielleicht mehrere verschiedene Protagone — liefert, wie man allgemein angibt, als Zersetzungsprodukte Lecithin, Fettsäuren und eine stickstoffhaltige Substanz, das *Cerebrin*. Ob das letztere auch präformiert im Gehirne vorkommt, ist schwer zu sagen. Jedenfalls scheint eine verwandte Substanz, das *Cerebron*, im Gehirne präformiert vorzukommen. Dass das *Lecithin* auch präformiert in Gehirn und Nerven vorkommt, dürfte sicher sein. Inwieweit es vorwiegend der grauen oder der weissen Substanz angehört, ist aber aus den bisher ausgeführten Untersuchungen nicht sicher zu entnehmen. Fettsäuren und Neutralfett können zwar aus Gehirn und Nerven dargestellt werden; da aber jene leicht aus einer Zersetzung von Lecithin und Protagon hervorgehen können, während dieses in dem Bindegewebe zwischen den Nervenröhren vorkommt, ist es schwierig zu entscheiden, inwieweit Fettsäuren und Neutralfette Bestandteile der eigentlichen Nervensubstanz sein dürften. Das *Cholesterin* findet sich in Gehirn und Nerven teils frei und teils in chemischer Bindung nicht näher ermittelter Art (BAUMSTARK). Das Cholesterin scheint überwiegend in der weissen Substanz vorzukommen. Ausser diesen Stoffen enthält das Nervengewebe, besonders die weisse Substanz, zweifelsohne eine Menge von anderen, noch nicht näher bekannten Bestandteilen, unter denen auch mehrere, die phosphorhaltig sind, vorkommen dürften. Von THUDICHUM[3]), welcher sehr umfassende Untersuchungen über das Gehirn ausgeführt und eine grosse Anzahl von Gehirnbestandteilen beschrieben hat, ist sämtlichen Gehirnstoffen, welche das Radikal der Phosphorsäure enthalten, der Name *Phosphatide* gegeben worden. Diejenigen Phosphatide, welche nur ein Phosphorsäureradikal enthalten,

Chemische Bestandteile des Gehirnes und der Nerven.

1) PFLÜGERS Arch. **13**.

2) KÜHNE u. CHITTENDEN, Zeitschr. f. Biologie **26**; BAUMSTARK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

3) THUDICHUM, Die chemische Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere. Tübingen 1901.

nennt er Monophosphatide, die mit zwei solchen Radikalen Diphosphatide. Die Monophosphatide können ihrerseits ein, zwei oder mehrere Atome Stickstoff im Moleküle enthalten, während es umgekehrt auch stickstofffreie Monophosphatide geben soll. Abgesehen von einer anderen Relation zwischen Phosphor und Stickstoff unterscheiden sich einige Phosphatide von den Lecithinen auch dadurch, dass sie keine Glyzerinphosphorsäure geben. Diese Untersuchungen THUDICHUMS sind zweifelsohne in hohem Grade der Beachtung wert; da sie aber bisher nicht nachgeprüft worden sind, kann auf die verschiedenen von ihm beschriebenen Stoffe hier nicht näher eingegangen werden. Phosphatide.

Lässt man Wasser auf den Inhalt der Markscheide einwirken, so entstehen runde oder längliche, doppelt kontourierte Tropfen oder auch den doppeltkontourierten Nerven nicht unähnliche Bildungen. Diese eigentümlichen Gebilde, welche auch in der Markscheide des toten Nerven zu sehen sind, hat man „*Myelinformen*“ genannt, und man leitete sie früher von einem besonderen Stoff, dem „Myelin“, her. Solche Myelinformen kann man indessen aus verschiedenen Stoffen, wie unreinem Protagon, Lecithin und unreinem Cholesterin erhalten, und sie rühren von einer Zersetzung der Bestandteile der Markscheide her. Nach GAD und HEYMANS [1]) ist das Myelin Lecithin in freiem Zustande oder in loser chemischer Bindung. Myelinformen.

Die Extraktivstoffe scheinen der Hauptsache nach dieselben wie in den Muskeln zu sein. Es sind also gefunden worden: *Kreatin*, welches jedoch auch fehlen kann (BAUMSTARK), *Xanthinkörper*, *Inosit*, *Milchsäure* (auch Gärungsmilchsäure), *Phosphorfleischsäure*, *Harnsäure*, *Jekorin* (in Menschengehirn nach BALDI) [2]) und das von BRIEGER [3]) entdeckte Diamin *Neuridin*, $C_5H_{14}N_2$, welches durch sein Auftreten bei der Fäulnis tierischer Gewebe oder in Kulturen des Typhusbacillus sein grösstes Interesse hat. Unter pathologischen Verhältnissen hat man in dem Gehirne *Leucin* und *Harnstoff* (welch letzteres jedoch auch ein physiologischer Bestandteil des Gehirnes der Knorpelfische ist) gefunden. Extraktivstoffe.

Unter den oben genannten Bestandteilen der Nervensubstanz müssen das Protagon und dessen Zersetzungsprodukte, die Cerebrine oder Cerebroside, besonders besprochen werden.

Protagon. Dieser Stoff, welcher von LIEBREICH entdeckt wurde, ist eine stickstoff- und phosphorhaltige Substanz, deren elementäre Zusammensetzung nach GAMGEE und BLANKENHORN **C** 66,39, **H** 10,69, **N** 2,39 und **P** 1,068 p. c. ist. Etwa dieselben Zahlen erhielten später BAUMSTARK und RUPPEL, während LIEBREICH als Mittel 2,80 p. c. **N** und 1,23 p. c. **P** fand. KOSSEL und FREYTAG, welche noch höhere Zahlen für den Stickstoff, nämlich 3,25 p. c., und etwas niedrigere Zahlen für den Phosphor, 0,97 p. c., erhielten, fanden regelmässig in dem Protagon etwas Schwefel, als Mittel 0,51 p. c. RUPPEL fand ebenfalls Protagon.

1) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1890.
2) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1887, Supplbd.
3) BRIEGER, Über Ptomaine, Berlin 1885 u. 1886.

etwas Schwefel, aber so wenig, dass er ihn von einer Verunreinigung herleitete. Beim Sieden mit Barytwasser liefert das Protagon die Zersetzungsprodukte des Lecithins, d. h. fette Säuren, Glyzerinphosphorsäure und Cholin (Neurin?) und daneben auch, wie man früher sagte, Cerebrin. KOSSEL und FREYTAG fanden indessen, dass das Protagon bei seiner Zersetzung nicht nur Cerebrin, sondern zwei und vielleicht sogar drei Cerebroside (vergl. unten) liefert, nämlich Cerebrin, Kerasin (Homocerebrin) und Enkephalin. Wegen dieses Verhaltens wie auch infolge der trotz grosser Sorgfalt bei der Darstellung wechselnden elementären Zusammensetzung finden die letztgenannten Forscher es sehr wahrscheinlich, dass es mehrere Protagone gibt. Neuere Untersuchungen von WÖRNER und THIERFELDER wie von LESEM und GIES[1]) sprechen auch dafür, dass das Protagon keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge ist.

Protagon.

Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren liefert das Protagon unter anderen Substanzen auch reduzierendes Kohlehydrat. Bei der Oxydation mit Salpetersäure gibt es höhere Fettsäuren.

Eigenschaften und Verhalten.

Protagon stellt in trockenem Zustande ein weisses, lockeres Pulver dar. In Alkohol von 85 Vol. p. c. bei + 45° C gelöst, scheidet es sich beim Erkalten als eine schneeweisse, flockige, aus Kugeln oder Gruppen von feinen Kristallnadeln bestehende Fällung aus. Beim Erhitzen zersetzt es sich schon unter 100° C. In kaltem Alkohol oder Äther ist es kaum löslich, löst sich aber in warmem. Mit wenig Wasser quillt es auf und zersetzt sich teilweise. Mit mehr Wasser quillt es zu einer gallert- oder kleisterähnlichen Masse auf, die mit viel Wasser eine opalisierende Flüssigkeit gibt. Beim Schmelzen mit Salpeter und Soda gibt es Alkaliphosphat.

Darstellung des Protagons.

Zur Darstellung des Protagons verfährt man auf folgende Weise. Möglichst frisches Ochsengehirn, von Blut und Häuten sorgfältig befreit, zerrührt man fein, entwässert mit kaltem Alkohol und extrahiert dann mehrere Stunden lang mit Alkohol von 85 Vol. p. c. bei + 45° C. Man filtriert bei derselben Temperatur und laugt den Rückstand so lange mit warmem Alkohol aus, bis das Filtrat bei 0° C keinen Niederschlag mehr absetzt. Sämtliche aus den auf 0° C abgekühlten Filtraten ausgeschiedene Niederschläge vereinigt man und extrahiert sie vollständig mit kaltem Äther, welcher Cholesterin und lecithinähnliche Stoffe löst. Das ungelöste presst man zwischen Papier stark aus und lässt dann über Schwefelsäure oder Phosphorsäureanhydrid austrocknen. Man pulverisiert dann, digeriert mit Alkohol bei + 45° C, filtriert und kühlt langsam auf 0° C ab. Die ausgeschiedenen Kristalle können, wenn nötig, durch Umkristallisieren gereinigt werden.

Nach demselben Prinzipe verfährt man, wenn es um den Nachweis von Protagon sich handeln würde.

Bei der Zersetzung des Protagons oder der Protagone durch gelinde Einwirkung von Alkalien entstehen als Spaltungsprodukte, wie oben gesagt, ein

1) GAMGEE u. BLANKENHORN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; BAUMSTARK l. c.; RUPPEL, Zeitschr. f. Biologie 31; LIEBREICH, Annal. d. Chem. u. Pharm. 134; KOSSEL u. FREYTAG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; WÖRNER u. THIERFELDER, ebenda 30; LESEM u. GIES, Amer. Journ. of Physiol. 8.

oder mehrere Stoffe, die von THUDICHUM unter dem Namen *Cerebroside* zusammengefasst worden sind. Die Cerebroside sind stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanzen, die beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Zuckerart (Galaktose) geben. Beim Schmelzen mit Kali oder bei der Oxydation mit Salpetersäure liefern sie höhere Fettsäuren, Palmitinsäure oder Stearinsäure. Die aus dem Gehirne isolierten Cerebroside sind Cerebrin, Kerasin, Enkephalin und Cerebron. Zu den Cerebrosiden gehören auch die von KOSSEL und FREYTAG aus Eiter isolierten Stoffe Pyosin und Pyogenin. Cerebroside.

Cerebrin. Unter dem Namen Cerebrin beschrieb zuerst W. MÜLLER[1]) eine stickstoffhaltige, phosphorfreie Substanz, die er durch Extraktion der mit Barytwasser gekochten Gehirnmasse mit siedendem Alkohol erhalten hatte. Nach einer in der Hauptsache ähnlichen, aber jedoch etwas abweichenden Methode hat später GEOGHEGAN[2]) aus dem Gehirne ein Cerebrin mit denselben Eigenschaften wie das MÜLLERsche, aber mit einem niedrigeren Stickstoffgehalte dargestellt. Nach den Untersuchungen von PARCUS[3]) soll indessen sowohl das von MÜLLER wie das von GEOGHEGAN isolierte Cerebrin ein Gemenge von drei Stoffen, „Cerebrin", „Homocerebrin" und „Enkephalin" sein. KOSSEL und FREYTAG konnten aus dem Protagon zwei Cerebroside isolieren, die mit dem Cerebrin und Homocerebrin von PARCUS identisch waren. Nach denselben Forschern scheinen die zwei von THUDICHUM beschriebenen Stoffe Phrenosin und Kerasin mit dem Cerebrin, bezw. Homocerebrin identisch zu sein. Cerebrin.

Das Cerebrin hat nach PARCUS folgende Zusammensetzung: **C** 69,08, **H** 11,47, **N** 2,13, **O** 17,32, was mit den Analysen von KOSSEL und FREYTAG stimmt. Die Formel desselben ist noch nicht festgestellt worden. In trockenem Zustande stellt es ein rein weisses, geruch- und geschmackloses Pulver dar. Beim Erhitzen schmilzt es, zersetzt sich allmählich, riecht nach verbranntem Fett und brennt mit leuchtender Flamme. In Wasser wie auch in verdünnter Alkalilauge oder Barytwasser ist es unlöslich. In kaltem Alkohol und in kaltem oder heissem Äther ist es ebenfalls unlöslich. Dagegen löst es sich in siedendem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten als ein flockiger Niederschlag aus, welcher bei mikroskopischer Untersuchung als aus lauter Kügelchen oder Körnchen bestehend sich zeigt. Mit Baryt bildet es eine in Wasser unlösliche Verbindung, die unter der Einwirkung von Kohlensäure zerfällt. In konzentrierter Schwefelsäure löst es sich und beim Erwärmen wird die Lösung blutrot. Die beim Sieden mit Mineralsäuren sich abspaltende Zuckerart, der sogen. Gehirnzucker, ist, wie THIERFELDER[4]) zuerst gezeigt hat, Galaktose. Eigenschaften.

Das **Kerasin** (nach THUDICHUM) oder *Homocerebrin* (nach PARCUS) hat die Zusammensetzung **C** 70,06, **H** 11,60, **N** 2,23 und **O** 16,11 p. c. Das **Enkephalin** hat die Zusammensetzung **C** 68,40, **H** 11,60, **N** 3,09 und **O** 16,91 p. c.

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. **105**.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**.
3) PARCUS, Über einige neue Gehirnstoffe, Inaug.-Diss. Leipzig 1881.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.

Beide Stoffe bleiben nach dem Ausfallen des unreinen Cerebrins aus warmem Alkohol in der Mutterlauge zurück. Diese Stoffe haben die Neigung, als gallertartige Massen sich auszuscheiden. Das Kerasin ist dem Cerebrin ähnlich, löst sich aber leichter in warmem Alkohol und auch in warmem Äther. Es kann als äusserst feine Nadeln erhalten werden. Das Enkephalin soll nach PARCUS ein Umwandlungsprodukt des Cerebrins sein. In ganz reinem Zustande kristallisiert es in kleinen Blättchen. In warmem Wasser quillt es zu einer kleisterähnlichen Masse. Wie das Cerebrin und das Kerasin gibt es beim Sieden mit verdünnter Säure eine reduzierende Substanz (wahrscheinlich Galaktose).

Kerasin und Enkephalin.

Die Darstellung des Cerebrins geschieht meistens nach der Methode von MÜLLER. Die Gehirnmasse wird mit Barytwasser zu einer dünnen Milch ausgerührt und dann aufgekocht. Das ungelöste trennt man ab, presst aus und kocht es wiederholt mit Alkohol aus, welcher siedend heiss abfiltriert wird. Das beim Erkalten sich ausscheidende unreine Cerebrin wird mit Äther von Cholesterin und Fett befreit und dann durch wiederholtes Auflösen in warmem Alkohol gereinigt. Nach PARCUS soll man das Auflösen in warmem Alkohol wiederholen, bis keine gallertartigen Ausscheidungen (von Homocerebrin oder Enkephalin) mehr auftreten.

Nach der Methode von GEOGHEGAN extrahiert man das Gehirn erst mit kaltem Alkohol und Äther und kocht es dann mit Alkohol aus. Den beim Erkalten des alkoholischen Filtrates sich ausscheidenden Niederschlag behandelt man mit Äther und kocht ihn dann mit Barytwasser. Der ungelöste Rückstand wird durch wiederholtes Auflösen in siedendem Alkohol gereinigt.

Darstellung des Cerebrins

Nach den oben angegebenen Methoden kann das Cerebrin auch in anderen Organen aufgesucht werden. Die quantitative Bestimmung, wenn eine solche in Frage kommt, kann in derselben Weise geschehen.

KOSSEL und FREYTAG stellen das Cerebrin aus Protagon dar durch Verseifung des letzteren in methylalkoholischer Lösung mit einer heissen Lösung von Ätzbaryt in Methylalkohol. Den abfiltrierten Niederschlag zerlegen sie in Wasser mit Kohlensäure und extrahieren aus dem ungelösten Rückstande das Cerebrin oder die Cerebroside mit heissem Alkohol.

Cerebron ist eine zu der Cerebrosidgruppe gehörende Substanz, die ohne Verseifung mit Baryt aus dem Gehirne schon bei einer Temperatur unter 50 ° C darstellbar ist und demnach als in dem Gehirne präformiert anzusehen ist. Diese von WÖRNER und THIERFELDER[1]) zuerst isolierte Substanz hat die Zusammensetzung **C** 69,16, **H** 11,54, **N** 1,76, **O** 17,54 p. c. Sie schmilzt bei 212 °, löst sich in warmem Alkohol und scheidet sich beim Erkalten wieder aus. Aus geeigneten Lösungsmitteln (chloroformhaltigem Aceton) kann sie in Nädelchen oder Blättchen sich abscheiden. Wird das Cerebron in Alkohol von 85 p. c. suspendiert und einer Temperatur von 50 ° C ausgesetzt, so ballt sich die amorphe Masse zusammen und es wachsen aus den Knollen allmählich nadel- und blättchenförmige Kristalle heraus. Das Cerebron liefert ebenfalls Galaktose.

Cerebron.

Kephalin ist ein lecithinähnlicher Stoff, dessen Formel auf Grund der Untersuchungen von THUDICHUM und W. KOCH wahrscheinlich $C_{42}H_{82}NPO_{13}$ ist. Das Kephalin enthält nur eine Methylgruppe und ist nach KOCH wahr-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

scheinlich ein Dioxystearylmonomethyllecithin. Das Kephalin ist amorph und quillt mit Wasser auf wie das Lecithin. Es löst sich in kaltem Äther, Eisessig und Chloroform, ist aber in Aceton und in Alkohol, sowohl kaltem wie warmem, unlöslich. Man erhält es aus der mit Aceton entwässerten Gehirnmasse durch Extraktion mit Äther und Fällung des konzentrierten Ätherextraktes mit Alkohol. Das Kephalin ist vielleicht identisch mit einer von ZUELZER[1]) aus dem Gehirne isolierten Myelinsubstanz. Nach THUDICHUM enthält es eine besondere ungesättigte Fettsäure, die Kephalinsäure. Kephalin.

Aus dem Pferdegehirn hat BETHE[2]) nach der Behandlung mit $CuCl_2$ und Alkali folgende Zersetzungsprodukte gewonnen. Aminocerebrininsäureglukosid, $C_{44}H_{81}O_8N$, welches beim Kochen mit Salzsäure Cerebrininsäure, Aminocerebrininsäurechlorid und eine Hexose (Galaktose?) gibt, Phrenin, vielleicht identisch mit THUDICHUMs Krinosin, Cerebrininphosphorsäure und eine von der gewöhnlichen etwas abweichende Stearinsäure. Zersetzungsprodukte.

Das **Neuridin**, $C_5H_{14}N_2$, ist ein von BRIEGER entdecktes, nicht giftiges Diamin, welches von ihm bei der Fäulnis von Fleisch und Leim wie auch in Kulturen des Typhusbacillus erhalten wurde. Es kommt nach ihm unter physiologischen Verhältnissen in dem Gehirne und spurenweise auch im Eidotter vor.

Das Neuridin löst sich in Wasser und liefert beim Sieden mit Alkalien ein Gemenge von Dimethyl- und Trimethylamin. Es löst sich schwierig in Amylalkohol. In Äther oder absolutem Alkohol ist es unlöslich. In freiem Zustande hat es einen eigentümlichen, an Sperma erinnernden Geruch. Mit Salzsäure gibt es eine in langen Nadeln kristallisierende Verbindung. Mit Platinchlorid oder Goldchlorid gibt es kristallisierende, für seine Darstellung und Erkennung verwertbare Doppelverbindungen. Neuridin.

Die sog. Corpuscula amylacea, welche an der Oberfläche des Gehirnes und in der Glandula pituitaria vorkommen, werden von Jod mehr oder weniger rein violett und von Schwefelsäure und Jod mehr blau gefärbt. Sie bestehen vielleicht aus derselben Substanz wie gewisse Prostatakonkremente, sind aber nicht näher untersucht.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes. Die Menge des Wassers ist grösser in der grauen als in der weissen Substanz und grösser bei Neugeborenen oder bei jüngeren Individuen als bei Erwachsenen. Beim Fötus enthält das Gehirn 879—926 p. m. Wasser. Nach Beobachtungen von WEISBACH[3]) ist der Gehalt an Wasser in den verschiedenen Teilen des Gehirnes (und des verlängerten Markes) in verschiedenen Altern ein verschiedener. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile, und zwar *A* bei Männern und *B* bei Weibern:

	20—30 Jahre		30—50 Jahre		50—70 Jahre		70—94 Jahre	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Weisse Substanz des Gehirnes	695,6	682,9	683,1	703,1	701,9	689,6	726,1	722,0
Graue „ „ „	833,6	826,2	836,1	830,6	838,0	838,4	847,8	839,5
Gyri	784,7	792,0	795,9	772,9	796,1	796,9	802,3	801,7
Kleinhirn	788,3	794,9	778,7	789,0	787,9	784,5	803,4	797,9
Pons Varoli	734,6	740,3	725,5	722,0	720,1	714,0	727,4	724,4
Medulla oblongata	744,3	740,7	732,5	729,8	722,4	730,6	736,2	733,7

Wassergehalt des Gehirnes.

Quantitative Analysen von dem Gehirne im übrigen sind von PETROWSKY[4]) am Ochsengehirne und von BAUMSTARK am Pferdegehirne ausgeführt worden. In den Analysen PETROWSKYs ist jedoch nicht das Protagon berücksichtigt

1) W. KOCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**; ZUELZER, ebenda **27**.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**.
3) Zit. nach K. B. HOFMANNS Lehrb. d. Zoochemie, Wien 1876, S. 121.
4) PFLÜGERS Arch. **7**.

worden und sämtliche organische phosphorhaltige Substanzen wurden als Lecithin berechnet. Aus diesem Grunde sind diese Analysen in gewisser Hinsicht nicht brauchbar. In den Analysen BAUMSTARKS, in welchen die graue und die weisse Substanz nicht getrennt werden konnten, und welche Analysen infolgedessen teils auf überwiegend weisse und teils auf überwiegend graue Substanz sich beziehen, hat etwa die Hälfte der organischen Stoffe, hauptsächlich aus in Äther löslichen Stoffen bestehend, nicht näher analysiert werden können. Auch diese Analysen liefern also keine genügende Aufklärung über die quantitative Zusammensetzung des Gehirnes.

Analysen des Gehirnes.

Aus den bisher ausgeführten Analysen ergibt sich indessen die schon in dem Obigen angegebene ungleiche Verteilung der organischen Bestandteile auf graue und weisse Substanz. In den Analysen PETROWSKYS betrug die Menge des Eiweisses und der Leimbildner in der grauen Substanz etwas mehr als die Hälfte und in der weissen etwa $^1/_4$ der festen organischen Stoffe. Die Menge des Cholesterins betrug in der weissen etwa die Hälfte und in der grauen Substanz etwa $^1/_5$ der festen Stoffe. Von löslichen Salzen und Extraktivstoffen finden sich grössere Mengen in der grauen als in der weissen Substanz (BAUMSTARK). Die Menge der wichtigsten der bekannten Gehirnbestandteile, auf 1000 Teile des frischen, wasserhaltigen Gehirnes berechnet, war in den Analysen BAUMSTARKS folgende. *A* bedeutet überwiegend weisse und *B* überwiegend graue Substanz.

Quantitative Zusammensetzung des Gehirnes.

	A	B
Wasser	695,35	769,97
Feste Stoffe	304,65	230,03
Protagon	25,11	10,80
Unlösliches Eiweiss und Bindegewebe	50,02	60,79
Cholesterin, frei	18,19	6,30
„ gebunden	26,96	17,51
Nuklein	2,94	1,99
Neurokeratin	18,93	10,43
Mineralstoffe	5,23	5,62

Der Rest der festen Stoffe dürfte wohl hauptsächlich aus Lecithin und anderen phosphorhaltigen Stoffen bestanden haben. Von dem gesamten Phosphorgehalte kommen nämlich 15—20 p. m. auf das Nuklein, 50—60 p. m. auf Protagon, 150—160 p. m. auf die Asche und 770 p. m. auf Lecithin und andere phosphorhaltige, organische Substanzen.

Nach NOLL soll die weisse Substanz des Rückenmarkes etwas reicher an Protagon als die des Gehirnes sein, und bei Nervendegeneration soll die Menge des Protagons abnehmen. Die von ihm verwandte Methode gestattet aber keine genaue Bestimmung des Protagons. MOTT und HALLIBURTON[1]) haben ferner gezeigt, dass bei degenerativen Krankheiten des Nervensystemes die Menge der phosphorhaltigen Substanz abnimmt und dass hierbei, namentlich bei allgemeiner Paralyse, Cholin in die Cerebrospinalflüssigkeit und das Blut übergeht. In degenerierten Nerven nimmt die Menge des Wassers zu und die des Phosphors ab.

Nervendegeneration.

1) NOLL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; MOTT u. HALLIBURTON, Philos. Transact. Ser. B **191** (1899) u. **194** (1901).

Die Menge des Neurokeratins in den Nerven und in verschiedenen Teilen des Zentralnervensystemes ist von KÜHNE und CHITTENDEN[1]) näher bestimmt worden. Sie fanden in dem Plexus brachialis 3,16 p. m., in der Kleinhirnrinde 3,12 p. m., in der weissen Substanz des Grosshirnes 22,434, in der weissen Substanz des Corpus callosum 25,72—29,02 p. m. und in der grauen Substanz der Grosshirnrinde (möglichst frei von weisser Substanz) 3,27 p. m. Neurokeratin. Die weisse Substanz ist also sehr bedeutend reicher an Neurokeratin als die peripherischen Nerven oder die graue Substanz. Nach GRIFFITHS[2]) vertritt bei Insekten und Crustaceen das Neurochitin das Neurokeratin. Die Menge des ersteren betrug 10,6—12 p. m. Verteilung des Neurokeratins.

Die Menge der Mineralbestandteile in dem Gehirne beträgt nach GEOGHEGAN 2,95—7,08 p. m. In 1000 Teilen frischem wasserhaltigem Gehirne fand er Cl 0,43—1,32, PO_4 0,956—2,016, CO_3 0,244—0,796, SO_4 0,102—0,220, $Fe_2(PO_4)_2$ 0,01—0,098, Ca 0,005—0,022, Mg 0,016—0,072, K 0,58—1,778, Na 0,450—1,114. Die graue Substanz liefert eine alkalische, die weisse eine saure Asche.

Anhang.

Die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges.

Die Retina enthält als Ganzes 865—899,9 p. m. Wasser; 57,1—84,5 p m. Proteinstoffe — Myosin, Albumin und Mucin (?); 9,5—28,9 p. m. Lecithin und 8,2—11,2 p. m. Salze (HOPPE-SEYLER und CAHN)[3]). Die Mineralstoffe enthielten 422 p. m. Na_2HPO_4 und 352 p. m. NaCl. Die Retina.

Diejenigen Stoffe, welche die verschiedenen Segmente der Stäbchen und Zapfen bilden, sind nicht näher erforscht, und das grösste Interesse knüpft sich an die Farbstoffe der Retina an.

Sehpurpur, auch Rhodopsin, Erythropsin oder Sehrot genannt, nennt man den Farbstoff der Stäbchen. Im Jahre 1876 beobachtete BOLL[4]), dass die Stäbchenschicht der Retina im Leben eine purpurrote Farbe hat, welche durch Lichteinwirkung erblasst. KÜHNE[5]) hat später gezeigt, dass diese rote Farbe nach dem Tode des Tieres, wenn das Auge vor dem Tageslichte geschützt oder im Natriumlichte untersucht wird, längere Zeit bestehen kann. Durch dieses Verhalten wurde es auch möglich, diese Substanz zu isolieren und näher zu studieren. Sehpurpur.

1) l. c., Fussnote 2, S. 412.

2) Compt. rend. **115**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**.

4) Monatsber. d. Kgl. Preuss. Akad. 12. Nov. 1876.

5) Die Untersuchungen über Sehpurpur von KÜHNE und seinen Schülern, EWALD u. AYRES finden sich in: Untersuchungen aus dem physiol. Institut der Universität Heidelberg. **1** u. **2** und in Zeitschr. f. Biologie **32**.

Das Sehrot (BOLL) oder der Sehpurpur (KÜHNE) ist hauptsächlich durch die Untersuchungen KÜHNES bekannt geworden. Der Farbstoff kommt ausschliesslich in den Stäbchen und nur in dem äussersten Teile derselben vor.

Vorkommen des Sehpurpurs.

Bei solchen Tieren, deren Retina keine Stäbchen hat, fehlt der Sehpurpur, welcher selbstverständlich auch in der Macula lutea fehlt. Bei einer Art Fledermaus (Rhinolophus hipposideros), wie auch bei Hühnern, Tauben und neugeborenen Kaninchen hat man in den Stäbchen keinen Sehpurpur gefunden.

Eine Lösung von Sehpurpur in Wasser, welches 2—5 p. c. kristallisierte Galle, welche das beste Lösungsmittel des Sehpurpurs ist, enthält, ist purpurrot, ganz klar, nicht fluoreszierend. Beim Eintrocknen dieser Lösung in Vacuo erhält man einen, karminsaurem Ammoniak ähnlichen Rückstand, welcher violette oder schwarze Körner enthält. Dialysiert man die obige Lösung gegen Wasser, so diffundiert die Galle weg und der Sehpurpur scheidet sich als eine violette Masse aus.

Eigenschaften des Sehpurpurs.

Unter allen Verhältnissen, selbst wenn er sich noch in der Retina vorfindet, wird der Sehpurpur von direktem Sonnenlichte rasch und von zerstreutem Lichte der Intensität desselben entsprechend gebleicht. Dabei geht er durch rot und orange in gelb über. Das rote Licht bleicht den Sehpurpur langsam, das ultarote Licht bleicht ihn nicht. Eine Lösung von Sehpurpur zeigt keinen besonderen Absorptionsstreifen, sondern nur eine allgemeine Absorption, welche etwas nach der roten Seite von D anfängt und bis zu G sich erstreckt. Die stärkste Absorption findet sich bei E.

KOETTGEN u. ABELSDORF [1]) haben gezeigt, dass es, in Übereinstimmung mit der Ansicht von KÜHNE, zwei Arten von Sehpurpur, die eine bei Säugern, Vögeln und Amphibien, die andere, mehr violettrote, bei Fischen gibt. Jene hat ihr Absorptionsmaximum im Grün, diese im Gelbgrün.

Der Sehpurpur wird auch beim Erwärmen, bei 52—53° C nach einigen Stunden und bei + 76° fast momentan, zerstört. Durch Alkalien, Säuren, Alkohol, Äther und Chloroform wird er ebenfalls zerstört. Dagegen widersteht er der Einwirkung von Ammoniak oder Alaunlösung.

Da der Sehpurpur im Lichte leicht zerstört wird, muss er auch im Leben regeneriert werden können. KÜHNE hat in der Tat auch gefunden, dass die Retina des Froschauges, wenn sie starkem Sonnenlichte längere Zeit ausgesetzt wird, erbleicht, ihre Farbe aber allmählich wieder erhält, wenn man die Tiere im Dunkeln lässt. Diese Regeneration des Sehpurpurs ist eine Funktion der lebenden Zellen in der Pigmentepithelschicht der Retina.

Regeneration des Sehpurpurs.

Dies geht unter anderem daraus hervor, dass in einem abgelösten Stücke der Retina, welches vom Lichte erbleicht worden ist, der Sehpurpur wieder regeneriert werden kann, wenn man das abgelöste Retinastück vorsichtig auf die der Chorioidea anhaftende Pigmentepithelschicht legt. Mit dem dunklen Pigmente, dem Melanin oder Fuscin, in den Epithelzellen hat die Regeneration, wie es scheint, nichts zu tun. Eine teilweise Regeneration scheint übrigens nach KÜHNE auch in der vollständig lospräparierten Retina stattfinden zu können. Infolge der Eigenschaft

1) Zentralbl. f. Physiol. 9, auch MALYS Jahresber. 25, S. 351.

des Sehpurpurs, auch im Leben vom Lichte gebleicht zu werden, kann man, wie KÜHNE gezeigt hat (unter besonderen Verhältnissen und bei Beobachtung von besonderen Kautelen), nach einer intensiven oder mehr anhaltenden Lichtwirkung nach dem Tode auf der Retina zurückbleibende helle Bilder von Fensteröffnungen u. dergl., sogenannte Optogramme, erhalten. Optogramme.

Die physiologische Bedeutung des Sehpurpurs ist unbekannt. Dass der Sehpurpur für das Sehen nicht direkt notwendig sein kann, geht daraus hervor, dass er bei einigen Tieren und ebenso in den Zapfen fehlt.

Die Darstellung des Sehpurpurs muss stets bei ausschliesslicher Natriumbeleuchtung geschehen. Aus den freipräparierten Netzhäuten wird der Sehpurpur mit einer wässerigen Lösung von kristallisierter Galle extrahiert. Die filtrierte Lösung wird in Vacuo eingetrocknet oder der Dialyse unterworfen, bis der Sehpurpur sich ausscheidet. Um ganz hämoglobinfreie Lösungen von Sehpurpur zu gewinnen, soll man die Lösung des Sehpurpurs in Cholaten mit Magnesiumsulfat sättigen, den ausgefällten Farbstoff mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung auswaschen und dann in Wasser mit Hilfe des gleichzeitig ausgefällten Cholates lösen [1]).

Die Farbstoffe der Zapfen. In dem inneren Segmente der Zapfen findet sich bei Vögeln, Reptilien und Fischen ein kleines Fettkügelchen von wechselnder Farbe. Aus diesem Fette hat KÜHNE [2]) einen grünen, gelben und roten Farbstoff — bezw. *Chlorophan, Xantophan* und *Rhodophan* — isoliert. Farbstoffe der Zapfen.

Das dunkle Pigment in den Epithelzellen der Netzhaut, welches früher *Melanin* genannt wurde, von KÜHNE und MAYS [3]) aber *Fuscin* genannt wird, ist eisenhaltig, löst sich in konzentrierten Alkalilaugen oder konzentrierter Schwefelsäure beim Erwärmen, ist aber wie die sog. *Melanine* überhaupt nicht viel studiert worden. Das in den Augenhäuten sonst vorkommende dunkle *Pigment* soll in Zusammenhang mit den Melaninen (Kap. 16) besprochen werden. Melanin oder Fuscin.

Der **Glaskörper** wird oft als eine Art Gallertgewebe betrachtet. Die Häute desselben bestehen nach C. MÖRNER aus leimgebender Substanz. Die Glasflüssigkeit enthält ein wenig Eiweiss und ausserdem, wie MÖRNER gezeigt hat, ein durch Essigsäure fällbares *Mukoid*, das Hyalomukoid, welches 12,27 p. c. N und 1,19 p. c. S enthält. Unter den Extraktivstoffen hat man ein wenig *Harnstoff* — nach PICARD 5 p. m., nach RÄHLMANN 0,64 p. m. — nachgewiesen. PAUTZ [4]) hat — ausser etwas Harnstoff — *Paramilchsäure* und, in Übereinstimmung mit den Angaben von CHABBAS, JESNER und KUHN, *Glukose* im Glaskörper des Ochsen nachweisen können. Die Reaktion des Glaskörpers ist alkalisch und der Gehalt an festen Stoffen beträgt etwa 9—11 p. m. Die Menge der Mineralstoffe ist etwa 6—9 p. m. und die der Proteinstoffe 0,7 p. m. Bezüglich des Humor aqueus vergl. S. 224. Der Glaskörper.

Die **Kristalllinse.** Diejenige Substanz, welche die Linsenkapsel darstellt,

1) KÜHNE, Zeitschr. f. Biologie **32**.

2) KÜHNE, Die nichtbeständigen Farben der Netzhaut. Untersuch. aus dem physiol. Institut Heidelberg **1**, S. 341.

3) Ebenda **2**, S. 324.

4) MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; PICARD, zit. nach GAMGEE, Physiol. Chem. **1**, S. 454; RÄHLMANN, MALYS Jahresber. **6**, S. 219; PAUTZ, Zeitschr. f. Biologie **31**. Hier findet man auch sehr vollständige Literaturangaben.

ist erst vor einiger Zeit von C. MÖRNER untersucht worden. Sie gehört nach ihm einer besonderen Gruppe von Proteinstoffen an, die er *Membranine* genannt hat. Die Membranine sind bei gewöhnlicher Temperatur in Wasser, Salzlösungen, verdünnten Säuren und Alkalien unlösliche Stoffe, die wie die Mucine beim Sieden mit einer verdünnten Mineralsäure eine reduzierende Substanz geben. Sie enthalten bleischwärzenden Schwefel. Von dem MILLONschen Reagenze werden sie sehr schön rot gefärbt, geben aber mit konzentrierter Salzsäure oder dem Reagenze von ADAMKIEWICZ keine charakteristische Färbung. Von Pepsinchlorwasserstoffsäure oder Trypsinlösung werden sie sehr schwer gelöst. In der Wärme werden sie von verdünnten Säuren und Alkalien gelöst. Das Membranin der Linsenkapsel enthält 14,10 p. c. N und 0,83 p. c. S und es ist weniger schwerlöslich als dasjenige der DESCEMETschen Haut.

Die Linsenkapsel.

Die Hauptmasse der festen Stoffe der Kristalllinse besteht aus Eiweissstoffen, deren Natur durch die Untersuchungen von C. MÖRNER[1]) näher ermittelt worden ist. Diese Eiweissstoffe sind teils in verdünnter Salzlösung unlöslich und teils darin löslich.

Das unlösliche Eiweiss. Die Linsenfasern bestehen aus einer in Wasser und Salzlösung unlöslichen Eiweisssubstanz, die von MÖRNER Albumoid genannt wird. Das Albumoid löst sich leicht in sehr verdünnten Säuren oder Alkalien. Die Lösung in Kalilauge von 0,1 p. c. ähnelt sehr einer Alkalialbuminatlösung, gerinnt aber nach fast vollständiger Neutralisation und Zusatz von 8 p. c. NaCl bei gegen 50^0 C. Das Albumoid hat folgende Zusammensetzung: C 53,12; H 6,8, N 16,62 und S 0,79 p. c. Die Linsenfasern selbst enthielten 16,61 p. c. N und 0,77 p. c. S. Die inneren Teile der Linse sind bedeutend reicher an Albumoid als die äusseren. Die Menge des Albumoids in der ganzen Linse beträgt als Mittel etwa 48 p. c. von dem Gesamtgewichte der Eiweissstoffe der Linse.

Linsenfasern.

Das lösliche Eiweiss besteht, abgesehen von einer sehr geringen Menge Albumin, aus zwei Globulinen, dem α- und β-Kristallin. Diese zwei Globuline unterscheiden sich voneinander durch folgendes. Das α-Kristallin enthält 16,68 p. c. N und 0,56 p. c. S; das β-Kristallin dagegen bezw. 17,04 und 1,27 p. c. Jenes gerinnt bei etwa $+ 72^0$ C, dieses bei $+ 63^0$ C. Ausserdem wird das β-Kristallin aus salzfreier Lösung weit schwieriger und unvollständiger von Essigsäure oder Kohlensäure gefällt. Keines der beiden Globuline wird von NaCl im Überschuss, sei es bei Zimmertemperatur oder bei $+ 30^0$ C gefällt. Dagegen fällen Magnesium- oder Natriumsulfat in Substanz bei der letztgenannten Temperatur die beiden Globuline vollständig. Diese zwei Globuline sind nicht gleichförmig in der Linsenmasse verteilt. Die Menge des α-Kristallins nimmt nämlich in der Linse von aussen nach innen ab, die des β-Kristallins dagegen umgekehrt von aussen nach innen zu.

Eiweisskörper der Linse.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18. Hier findet man auch die einschlägige Literatur.

A. BÉCHAMP[1]) unterscheidet in dem Wasserextrakte der Kristalllinse folgende zwei Eiweissstoffe. Die *Phacozymase*, welche bei + 55° gerinnen soll, ein diastatisches Enzym enthält und die spez. Drehung (α) j = — 41° hat, und das *Kristalbumin* mit der spez. Drehung (α) j = — 80,3°. Aus dem in Wasser unlöslichen Rückstand der Linse konnte BÉCHAMP mit Salzsäure einen Eiweisskörper von der spez. Drehung (α) j = — 80,2°, das *Kristallfibrin*, extrahieren.

So weit die bisherigen Erfahrungen reichen, scheint die Linse keinen wie das Fibrinogen spontan gerinnenden Eiweisskörper zu enthalten. Diejenige Trübung, welche nach dem Tode auftritt, rührt nach KÜHNE von ungleichmässigen Veränderungen in der Konzentration des Inhaltes der Linsenröhren her, welche Veränderungen durch veränderte Diffusionsverhältnisse zu stande kommen. Auch im Leben kann durch rasche Wasserentziehung, indem man z. B. Frösche in Salz- oder Zuckerlösungen setzt, eine Trübung der Linse erzeugt werden. Auch die bei Diabetes auftretende Trübung hat man durch Wasserentziehung zu erklären versucht. Die Ansichten über diese Frage gehen jedoch auseinander. Trübungen der Linse.

Als Mittelzahlen von vier Analysen hat LAPTSCHINSKY[1]) für die Linse von Rindern folgende Zusammensetzung, auf 1000 Teile berechnet, gefunden: Zusammensetzung der Linse.

Eiweissstoffe	349,3
Lecithin	2,3
Cholesterin	2,2
Fett	2,9
Lösliche Salze	5,3
Unlösliche Salze	2,3

Beim Katarakt soll der Gehalt an Eiweiss vermindert und die Menge des Cholesterins vermehrt sein.

Der Gehalt der frischen, wasserhaltigen Linse von Rindern an den verschiedenen Eiweissstoffen ist nach MÖRNER[2]) folgender:

Albumoid (Linsenfasern)	170 p. m.
β-Kristallin	110 „ „
α-Kristallin	68 „ „
Albumin	2 „ „

Das **Cornealgewebe** ist schon früher abgehandelt worden (S. 367). Die **Sclerotica** ist noch nicht näher untersucht und die **Chorioidea** ist hauptsächlich nur durch ihren Gehalt an Farbstoff, Melanin (vergl. Kap. 16), von Interesse.

Die Tränen bestehen aus einer wasserhellen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit von salzigem Geschmack. Nach den Analysen von LERCH[3]) enthalten sie 982 p. m. Wasser, 18 p. m. feste Stoffe mit 5 p. m. Albumin und 13 p. m. NaCl. Die Tränen.

1) PFLÜGERS Arch. 13.
2) l. c.
3) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 401.

Die Flüssigkeiten des inneren Ohres.

Peri- und Endolymphe.

Die **Peri- und Endolymphe** sind alkalische Flüssigkeiten, welche nebst Salzen — in derselben Menge wie in den Transsudaten — Spuren von *Eiweiss* und bei gewissen Tieren (Dorsch) angeblich auch *Mucin* enthalten. Die Menge des Mucins soll grösser in der Peri- als in der Endolymphe sein.

Die **Otholithen** enthalten 745—795 p. m. anorganische Substanz, hauptsächlich kristallisiertes Calciumkarbonat. Die organische Substanz soll dem Mucin am meisten ähnlich sein.

Dreizehntes Kapitel.

Die Fortpflanzungsorgane.

a) Männliche Geschlechtsabsonderungen.

Die **Hoden** sind chemisch wenig untersucht. In den Hoden von Tieren hat man Eiweissstoffe verschiedener Art, *Serumalbumin*, *Alkalialbuminat* (?) und einen der *hyalinen Substanz* ROVIDAS verwandten Eiweisskörper, ferner *Leucin*, *Tyrosin*, *Kreatin*, *Xanthinkörper*, *Cholesterin*, *Lecithin*, *Inosit* und *Fett* gefunden. Bezüglich des Vorkommens von Glykogen sind die Angaben etwas widersprechend. In den Hoden von Vögeln hat DARESTE[1]) stärkeähnliche Körnchen gefunden, die mit Jod, obgleich nur schwierig, blau gefärbt werden können. Die Hoden.

Der **Samen** ist als ejakulierte Flüssigkeit weiss oder weisslich gelb, dickflüssig, klebrig, von milchigem Aussehen mit weisslichen, undurchsichtigen Klümpchen. Das milchige Aussehen rührt von den Samenfäden her. Der Samen ist schwerer als Wasser, eiweisshaltig, von neutraler oder schwach alkalischer Reaktion und eigentümlichem spezifischem Geruch. Bald nach der Ejakulation wird der Samen gallertähnlich, als ob er geronnen wäre, wird dann aber wieder dünnflüssig. Mit Wasser verdünnt, setzt er weisse Flöckchen oder Fetzen ab (HENLES *Fibrin*). Nach den Analysen von SLOWTZOFF[2]) enthält der Samen des Menschen als Mittel 96,8 p. m. feste Stoffe mit 9 p. m. anorganischer und 87,8 p. m. organischer Substanz. Die Menge der Proteinsubstanzen war im Mittel 22,6 p. m. und die der ätherlöslichen Stoffe 1,69 p. m. Die Proteinsubstanzen bestehen aus *Nukleoproteid*, Spuren Mucin, Albumin und albumoseähnlicher Substanz (schon früher von POSNER gefunden). Nach CAVAZZANI[3]) enthält der Samen verhältnismässig viel *Nukleon*. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Calciumphosphat und ziemlich viel NaCl. Kalium kommt in nur geringer Menge vor. Der Samen.

1) Compt. rend. **74**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

3) POSNER, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 21 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 497; CAVAZZANI, Biochem. Zentralbl. I, S. 502.

Der Samen in dem Vas deferens unterscheidet sich von dem ejakulierten Samen hauptsächlich dadurch, dass ihm der eigentümliche Geruch fehlt. Dieser letztere rührt nämlich von der Beimengung des Prostatasekretes her. Das Sekret der Prostata, welches nach IVERSEN ein milchiges Aussehen und gewöhnlich eine alkalische, nur sehr selten eine neutrale Reaktion hat, enthält kleine Mengen Eiweiss, besonders *Nukleoproteide* neben *fibrinogen-* und *mucin*ähnlicher Substanz (STERN)[1]) und Mineralstoffe, besonders NaCl. Ausserdem enthält es das Enzym *Vesiculase* (vergl. unten), *Lecithin*, *Cholin* (STERN) und eine kristallisierte Verbindung von Phosphorsäure mit einer Base, C_2H_5N. Diese Verbindung nennt man die BÖTTCHERschen *Spermakristalle*, und der spezifische Geruch des Samens soll von einer teilweisen Zersetzung derselben herrühren.

Das Prostatasekret.

Diese, beim langsamen Eintrocknen des Spermas auftretenden Kristalle, welche übrigens auch an in Alkohol aufbewahrten anatomischen Präparaten beobachtet worden sind, scheinen nicht mit den in Blut- und Lymphdrüsen bei der Leukämie gefundenen CHARCOT-LEYDENschen Kristallen identisch zu sein (TH. COHN, B. LEWY)[2]). Nach SCHREINER[3]) stellen sie, wie oben angedeutet, eine Verbindung von Phosphorsäure mit einer von ihm entdeckten Base, dem *Spermin*, C_2H_5N, dar.

Spermin.

Das **Spermin.** Über die Natur dieser Base ist man nicht einig. Nach den Untersuchungen von LADENBURG und ABEL war es nicht unwahrscheinlich, dass das Spermin mit dem Äthylenimin identisch sei, aber diese Identität wird von MAJERT und J. SCHMIDT wie auch von POEHL geleugnet. Die Verbindung des Spermins mit Phosphorsäure — die BÖTTCHERschen Spermakristalle — ist unlöslich in Alkohol, Äther und Chloroform, sehr schwer löslich in kaltem, leichter löslich in heissem Wasser und leicht löslich in verdünnten Säuren oder Alkalien, auch kohlensauren Alkalien und Ammoniak. Die Base wird gefällt von Gerbsäure, Queeksilberchlorid, Goldchlorid, Platinchlorid, Kaliumwismutjodid und Phosphorwolframsäure. Das Spermin hat eine tonisierende Wirkung und nach POEHL[4]) hat es eine ausgesprochene Wirkung auf die Oxydationsvorgänge im Tierköper.

Florencesche Kristalle.

Durch Zusatz von Jodjodkalium zum Sperma kann man charakteristische dunkelbraun oder blauschwarz gefärbte Kriställchen erhalten, die FLORENCEsche Spermareaktion, welche man vielfach als eine Reaktion auf Spermin aufgefasst hat. Nach BOCARIUS[5]) soll diese Reaktion jedoch von dem Cholin herrühren.

Nach CAMUS und GLEY[6]) hat bei einigen Nagern die Prostataflüssigkeit die Fähigkeit, den Inhalt der Samenblasen zum Gerinnen zu bringen. Diese Fähigkeit soll durch eine besondere Fermentsubstanz (Vesiculase) der Prostataflüssigkeit bedingt sein.

Die **Samenfäden** (Spermatozoen) des Menschen zeigen eine grosse Resistenz gegen chemische Reagenzien überhaupt. Sie lösen sich nicht vollständig in konzentrierter Schwefelsäure, Salpetersäure, Essigsäure oder siedend heisser Soda-

1) IVERSEN, Nord. med. Ark. **6**, auch MALYS Jahresber. **4**, S. 358; STERN, Biochem. Zentralbl. I, S. 748.

2) TH. COHN, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. **10** (1899); B. LEWY, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1899, S. 479.

3) Annal. d. Chem. u. Pharm. **194**.

4) LADENBURG u. ABEL, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **21**; MAJERT u. A. SCHMIDT, ebenda **24**; POEHL, Compt. rend. **115**, Berlin. klin. Wochenschr. 1891 u. 1893, Deutsch. med. Wochenschr. 1892 u. 1895 und Zeitschr. f. klin. Med. 1894.

5) Über die sog. FLORENCEsche Spermareaktion vergl. man unter anderen, POSNER, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und RICHTER, Wien. klin. Wochenschr. 1897; BOCARIUS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **34**.

6) Compt. rend. de Soc. biolog. **48**, **49**.

lösung. Von einer siedend heissen Lösung von Ätzkali werden sie jedoch gelöst. Sie widerstehen der Fäulnis und nach dem Eintrocknen können sie mit Erhaltung ihrer Form von einer 1 prozentigen Kochsalzlösung wieder aufgeweicht werden. Bei vorsichtigem Erhitzen kann man nach dem Glühen eine Asche erhalten, in welcher die Formen der Spermatozoen noch zu erkennen sind. Die Menge der Asche ist etwa 50 p. m. und sie besteht zum grössten Teil, $^3/_4$, aus Kaliumphosphat.

Die Samenfäden.

Die Samenfäden zeigen bekanntlich Bewegungen, deren Ursache indessen noch nicht aufgeklärt ist. Diese Bewegungen können sehr lange, unter Umständen in der Leiche mehrere Tage nach dem Tode und in dem Sekrete des Uterus angeblich länger als eine Woche andauern. Saure Flüssigkeiten heben die Bewegung sofort auf, und durch stark alkalische, besonders ammoniakalische Flüssigkeiten, wie auch durch destilliertes Wasser, Alkohol, Äther etc. wird die Bewegung ebenfalls vernichtet. In schwach alkalischen Flüssigkeiten, namentlich in alkalisch reagierenden tierischen Sekreten wie auch in passend verdünnten Neutralsalzlösungen erhält sich dagegen die Bewegung längere Zeit.

Bewegungsfähigkeit der Samenfäden.

Die Spermatozoen sind Kernbildungen und dementsprechend sind sie auch reich an Nukleinsäure, die in den Köpfen enthalten ist. Die Schwänze enthalten Eiweiss und sind ausserdem reich an Lecithin, Cholesterin und Fett, welche Stoffe nur in sehr geringen Mengen (wenn überhaupt) in den Köpfen vorkommen. Die Schwänze scheinen in ihrer Zusammensetzung den marklosen Nerven oder dem Achsenzylinder am nächsten verwandt zu sein. Die Köpfe enthalten bei allen bisher untersuchten Tierarten Nukleinsäure, die bei Fischen teils mit Protaminen und teils mit Histonen verbunden ist. Bei anderen Tieren, wie beim Stier und Eber, kommen neben der Nukleinsäure eiweissartige Substanzen, aber kein Protamin vor.

Spermatozoen.

Unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung der Spermatozoen verdanken wir in erster Linie den wichtigen Untersuchungen MIESCHERS[1]) über die Lachsmilch. Die Zwischenflüssigkeit der Spermatozoen ist beim Rheinlachse eine verdünnte Salzlösung, die 1,3—1,9 p. m. organische und 6,5—7,5 p. m. anorganische Stoffe enthält. Die letzteren bestehen vorwiegend aus Natriumchlorid und -karbonat nebst etwas Kaliumchlorid und -sulfat. Sie enthält nur Spuren von Eiweiss, aber kein Pepton. Die festen Stoffe der Schwänze bestanden aus 419 p. m. Eiweiss, 318,3 p. m. Lecithin und 262,7 p. m. Fett und Cholesterin. Die mit Alkohol-Äther erschöpften Köpfe enthielten rund 960 p. m. nukleinsaures Protamin, welches indessen nicht gleichmässig, sondern derart verteilt sein soll, dass die äussere Schicht aus basischem und das Innere dagegen aus saurem nukleinsaurem Protamin besteht. Ausser dem nukleinsauren Protamin können also die Köpfe höchstens sehr geringfügige Mengen (unbekannter) organischer Substanz enthalten. Das unreife, in der Entwickelung begriffene Lachssperma ent-

Chemische Zusammensetzung.

1) Vergl. die Abhandlungen von MIESCHER in „Die histochemischen und physiologischen Arbeiten von FRIEDRICH MIESCHER, gesammelt und herausgegeben von seinen Freunden (Leipzig, VOGEL 1897).

hält zwar auch Nukleinsäure, aber dagegen kein Protamin, sondern eine Eiweisssubstanz, „Albuminose", die vielleicht eine Vorstufe des Protamins darstellt. Wie beim Lachse bestehen auch beim Hering nach KOSSEL und MATHEWS[1]) die Spermatozoenköpfe aus nukleinsaurem Protamin und sie sind frei von Eiweiss.

Spermatozoen.

Spermatin hat man einen nicht näher studierten, alkalialbuminatähnlichen Bestandteil des Spermas genannt.

Prostatakonkremente.

Prostatakonkremente gibt es zweierlei Art. Die einen sind sehr klein, meistens oval mit konzentrischen Schichten. Bei jüngeren, nicht aber bei älteren Personen werden sie von Jod blau gefärbt (IVERSEN)[2]). Die anderen stellen grössere, bisweilen stecknadelkopfgrosse, überwiegend aus Calciumphosphat (etwa 700 p. m.) mit nur einer geringen Menge — gegen 160 p. m. — organischer Substanz bestehende Konkremente dar.

b) Weibliche Fortpflanzungsorgane.

Das Stroma der **Eierstöcke** bietet vom physiologisch-chemischen Gesichtspunkte aus wenig Interesse dar, und der wichtigste Bestandteil des Ovariums, der GRAAFsche *Follikel* mit dem *Ei*, hat bisher noch nicht Gegenstand einer genaueren chemischen Untersuchung werden können. Die Flüssigkeit in den Follikeln (der Kühe) enthält nicht, wie man angegeben hat, die in gewissen pathologischen Ovarialflüssigkeiten gefundenen eigentümlichen Stoffe, Paralbumin oder Metalbumin, sondern scheint eine seröse Flüssigkeit zu sein. Die Narben der geborstenen Follikeln, die *Corpora lutea*, sind von einem amorphen Farbstoff, dem *Lutein*, gelb gefärbt. Daneben kommt jedoch auch bisweilen ein in Alkali nicht löslicher, kristallisierender, mit dem Bilirubin oder Hämatoidin nicht identischer Farbstoff (PICCOLO und LIEBEN, KÜHNE und EWALD)[3]) vor, welcher durch sein spektroskopisches Verhalten ebenfalls als ein Lutein sich kennzeichnet.

Corpora lutea der Eierstöcke.

Von besonderem pathologischem Interesse sind die in den Ovarien oft vorkommenden Cysten, welche je nach ihrer verschiedenen Art und Abstammung einen wesentlich verschiedenen Inhalt haben können.

Die **serösen Cysten** (Hydrops folliculorum GRAAFII), welche durch eine Dilatation des GRAAFschen Follikels entstehen, enthalten eine vollkommen seröse Flüssigkeit, deren spez. Gewicht 1,005—1,022 beträgt. Ein spez. Gewicht von 1,020 ist weniger gewöhnlich. Meistens ist das spez. Gewicht niedriger, 1,005—1,014, mit einem Gehalte an festen Stoffen von 10—40 p. m. Soweit man bisher gefunden hat, scheint der Inhalt dieser Cysten von anderen serösen Flüssigkeiten nicht wesentlich verschieden zu sein.

Seröse Cysten.

Die **proliferierenden Kystome,** welche aus den PFLÜGERschen Epithelschläuchen sich entwickeln, können einen Inhalt von sehr wechselnder Beschaffenheit haben.

In kleinen Cysten findet man bisweilen eine halbfeste, durchsichtige oder höchstens etwas trübe oder opalisierende Masse, welche erstarrtem Leime oder

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 23.
2) l. c.
3) Vergl. Kap. 6, S. 181.

einer zitternden Gallerte ähnelt und welche auf Grund ihrer physikalischen Beschaffenheit *Kolloid* genannt worden ist. In anderen Fällen enthalten die Cysten eine dickflüssige, zähe Masse, welche zu langen Fäden ausgezogen werden kann; und je nachdem diese Masse in den verschiedenen Cysten mehr oder weniger mit seröser Flüssigkeit verdünnt ist, kann der Inhalt eine sehr wechselnde Konsistenz zeigen. In anderen Fällen endlich enthalten auch die kleinen Cysten eine dünne, wässerige Flüssigkeit. Die Farbe des Inhaltes ist auch sehr wechselnd. In einigen Fällen ist der Inhalt bläulichweiss, opalisierend, in anderen gelb, gelbbraun oder gelblich mit einem Stich ins Grünliche. Oft ist der Inhalt durch zersetzten Blutfarbstoff mehr oder weniger stark schokolade- oder rotbraun gefärbt. Die Reaktion ist alkalisch oder beinahe neutral. Das spezifische Gewicht, welches bedeutend schwanken kann, ist meistens 1,015—1,030, kann aber in selteneren Fällen einerseits 1,005—1,010 andererseits 1,050—1,055 betragen. Der Gehalt an festen Stoffen ist sehr schwankend. In seltenen Fällen beträgt er nur 10—20 p. m.; gewöhnlich wechselt er jedoch zwischen 50—70 bis 100 p. m. In seltenen Fällen hat man auch 150—200 p. m. feste Stoffe gefunden. Inhalt der proliferierenden Kystome.

Als Formelemente hat man gefunden: rote und farblose *Blutkörperchen*, *Körnchenzellen*, teils fettdegenerierte Epithelzellen und teils grosse sogen. GLUGEsche Körperchen, *feinkörnige Massen*, *Epithelzellen*, *Cholesterinkristalle* und *Kolloidkörperchen* — grosse, kreisrunde, stark lichtbrechende Gebilde. Formelemente.

Wenn also der Inhalt der proliferierenden Kystome eine sehr wechselnde Beschaffenheit haben kann, so zeichnet er sich jedoch in den meisten Fällen durch eine stark schleimige oder fadenziehende Konsistenz, eine graugelbe, schokoladebraune oder bisweilen weissgraue Farbe und ein verhältnismässig hohes spez. Gewicht, 1,015—1,025, aus. Eine solche Flüssigkeit zeigt gewöhnlich keine spontane Fibringerinnung. Typische Beschaffenheit.

Als für diese Kystome charakteristische Bestandteile hat man das *Kolloid*, das *Meta-* und *Paralbumin* betrachtet.

Kolloid. Dieser Name bezeichnet eigentlich keine chemisch charakterisierbare Substanz, sondern eher nur eine bestimmte physikalische, an Leimgallerte erinnernde Beschaffenheit des Geschwulstinhaltes. Das Kolloid ist als krankhaftes Produkt in mehreren Organen gefunden worden. Kolloid.

Das Kolloid ist eine gallertähnliche, in Wasser und Essigsäure nicht lösliche Masse, welche von Alkali gelöst wird und dabei in der Regel eine von Essigsäure oder von Essigsäure und Ferrocyankalium nicht fällbare Flüssigkeit gibt. Ein solches Kolloid ist von PFANNENSTIEL[1]) als Pseudomucin β bezeichnet worden. Zuweilen findet man indessen auch ein Kolloid, welches, wenn es mit höchst verdünntem Alkali behandelt wird, eine mucinähnliche Lösung gibt. Das Kolloid ist dem Mucin nahe verwandt und wird von einigen Forschern als ein verändertes Mucin angesehen. Ein von PANZER analysiertes Eierstockkolloid Eigenschaften und Zusammensetzung.

1) Arch. f. Gynäk. 38.

enthielt 931 p. m. Wasser, 57 p. m. organische Substanz und 12 p. m. Asche. Die elementäre Zusammensetzung war C 47,27, H 5,86, N 8,40, S 0,79, P 0,54 und Asche 6,43 p. c. Ein in den Lungen gefundenes, von WÜRTZ[1]) analysiertes Kolloid enthielt C 48,09, H 7,47, N 7,00 O(+S) 37,44 p. c. Kolloid verschiedenen Ursprunges scheint jedoch eine ungleiche Zusammensetzung zu haben.

Metalbumin. *Metalbumin.* Unter diesem Namen hat SCHERER[2]) eine von ihm in einer Ovarialflüssigkeit gefundene Proteinsubstanz beschrieben. Das Metalbumin wurde von SCHERER als ein Eiweissstoff betrachtet; es gehört aber der Mucingruppe an und ist aus diesem Grunde vom Verf.[3]) *Pseudomucin* genannt worden.

Pseudomucin. **Pseudomucin.** Dieser Stoff, welcher wie die Mucine beim Sieden mit Säuren eine reduzierende Substanz gibt, ist ein Mukoid, dessen Zusammensetzung nach Verf. folgende ist: C 49,75, H 6,98, N 10,28, S 1,25, O 31,74 p. c. Mit Wasser gibt das Pseudomucin schleimige, fadenziehende Lösungen, und diese Substanz ist es, welche vorzugsweise dem flüssigen Inhalte der Ovarialkystome seine typische, fadenziehende Beschaffenheit verleiht. Die Lösungen gerinnen beim Sieden nicht, sondern werden dabei nur milchig opalisierend. Zum Unterschiede von Mucinlösungen werden die Pseudomucinlösungen von Essigsäure nicht gefällt. Mit Alkohol geben sie eine grobflockige oder faserige, selbst nach längerem Aufbewahren unter Alkohol in Wasser noch lösliche Fällung.

Paralbumin. Das *Paralbumin* ist eine andere, von SCHERER entdeckte, in Ovarialflüssigkeiten vorkommende und auch in Ascitesflüssigkeiten bei gleichzeitiger Gegenwart von Ovarialcysten und Berstung derselben gefundene Substanz. Sie ist indessen nur ein Gemenge von Pseudomucin mit wechselnden Mengen Eiweiss, und die Reaktionen des Paralbumins sind dementsprechend auch etwas wechselnd.

Paramucin. MITJUKOFF[4]) hat aus einer Ovarialcyste ein Kolloid isoliert, dessen Zusammensetzung C 51,76, H 7,76, N 10,7, S 1,09 und O 28,69 p. c. war und welches von Mucin und Pseudomucin sich dadurch unterschied, dass es schon vor dem Sieden mit einer Säure die FEHLINGsche Lösung reduzierte. Hierbei ist indessen zu bemerken, dass auch das Pseudomucin beim hinreichend starken Sieden mit Alkali oder bei Anwendung von konzentrierter Lauge sich spaltet und eine Reduktion bewirken kann. Diese Reduktion ist indessen, gegenüber der nach vorgängigem Erhitzen mit einer Säure auftretenden, nur schwach. Die von MITJUKOFF isolierte Substanz wurde *Paramucin* genannt.

Sowohl das Pseudomucin wie die Kolloide sind Mukoidsubstanzen, und das aus ihnen erhältliche Kohlehydrat ist, wie namentlich FR. MÜLLER, NEUBERG und HEYMANN[5]) gezeigt haben, Glukosamin (Chitosamin). Aus dem Pseudo-

1) PANZER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; WÜRTZ bei LEBERT, Beitr. zur Kenntnis des Gallertkrebses, VIRCHOWS Arch. **4**.

2) Verh. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg **2** und Sitzungsber. der physik.-med. Gesellsch. in Würzburg für 1864 u. 1865. Nr. 6 in der Würzb. med. Zeitschr. **7**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**.

4) K. MITJUKOFF, Arch. f. Gynäk. **49**.

5) MÜLLER, Verh. d. Naturf. Gesellsch. in Basel **12**, Hft. 2; NEUBERG u. HEYMANN. HOFMEISTERS Beitr. **2**. Vergl. ferner LEATHES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **43**.

mucin erhielt ZÄNGERLE[1]) 30 p. c. Glukosamin, und NEUBERG und HEYMANN haben es wahrscheinlich gemacht, dass Glukosamin das einzige, am Aufbau dieser Substanzen regelmässig beteiligte Kohlehydrat ist. Es liegen allerdings auch Angaben über das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure (oder einer verwandten Säure) in Pseudomucin oder Kolloid vor (PANZER); aber ein solches Vorkommen kann nach der Erfahrung des Verfs. wenigstens kein konstantes sein. **Glukosamin in Kolloidsubstanzen.**

Der Nachweis des Metalbumins und Paralbumins ist selbstverständlich gleichbedeutend mit dem Nachweise des Pseudomucins. Eine typische, pseudomucinhaltige Ovarialflüssigkeit ist in der Regel durch ihre physikalische Beschaffenheit hinreichend charakterisiert, und nur in dem Falle, dass in einer hauptsächlich serösen Flüssigkeit sehr kleine Mengen von Pseudomucin enthalten sind, dürfte eine besondere chemische Untersuchung nötig werden. Man verfährt dabei auf folgende Weise. Das Eiweiss entfernt man durch Erhitzen zum Sieden unter Essigsäurezusatz, das Filtrat konzentriert man stark und fällt mit Alkohol. Den Niederschlag, ein Umwandlungsprodukt des Pseudomucins, wäscht man sorgfältig mit Alkohol aus und löst ihn dann in Wasser. Ein Teil der Lösung wird mit Speichel bei Körpertemperatur digeriert und dann auf Zucker (von Glykogen oder Dextrin herrührend) geprüft. Bei Gegenwart von Glykogen führt man dieses mit Speichel in Zucker über, fällt noch einmal mit Alkohol und verfährt dann wie bei Abwesenheit von Glykogen. In diesem letztgenannten Falle setzt man nämlich der Lösung des Alkoholniederschlages in Wasser erst Essigsäure zu, um etwa vorhandenes Mucin auszufällen. Ein entstandener Niederschlag wird dann abfiltriert, das Filtrat mit 2 p. c. HCl versetzt und im Wasserbade einige Zeit erwärmt, bis die Flüssigkeit stark braun gefärbt worden ist. Bei Gegenwart von Pseudomucin gibt die Lösung dann die TROMMERsche Probe. **Nachweis der Pseudomucins.**

Übrige Proteinstoffe, welche man angeblich in Cystenflüssigkeiten gefunden hat, sind *Serumglobulin* und *Serumalbumin, Pepton* (?), *Mucin* und *Mucinpepton* (?). Fibrin kommt nur in Ausnahmefällen vor. Die Menge der Mineralstoffe beträgt als Mittel gegen 10 p. m. Die Menge der Extraktivstoffe (*Cholesterin* und *Harnstoff*) und des *Fettes* beträgt gewöhnlich 2—4 p. m. Die übrigen festen Stoffe, welche also die Hauptmasse ausmachen, sind Eiweisskörper und Pseudomucin.

Die **intraligamentären, papillären Cysten** enthalten eine gelbe, gelbgrüne oder braungrünliche Flüssigkeit, welche entweder gar kein oder nur sehr wenig Pseudomucin enthält. Das spez. Gewicht ist im allgemeinen ein ziemlich hohes, 1,032—1,036, mit 90—100 p. m. festen Stoffen. Die Hauptbestandteile sind die Eiweisskörper des Blutserums. **Intraligamentäre Cysten.**

Die seltenen **Tubo-ovarialcysten** enthalten in der Regel eine wasserdünne, seröse, nicht pseudomucinhaltige Flüssigkeit.

Die **Parovarialcysten** oder die Cysten der Ligamenta lata können eine sehr bedeutende Grösse erreichen. Im allgemeinen und bei ganz typischer Beschaffenheit ist der Inhalt eine wasserdünne, höchstens sehr blass gelbgefärbte, wasserhelle oder nur wenig opalisierende Flüssigkeit. Das spez. Gewicht der-

1) Münch. med. Wochenschr. 1900.

Inhalt der Parovarialcysten. selben ist niedrig 1,002—1,009, und der Gehalt an festen Stoffen nur 10 bis 20 p. m. Pseudomucin kommt bei typischer Beschaffenheit nicht vor. Eiweiss fehlt bisweilen, und wenn es vorkommt, ist seine Menge regelmässig eine sehr kleine. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen und Extraktivstoffen. In Ausnahmefällen kann die Flüssigkeit jedoch eiweissreich sein und ein hohes spez. Gewicht zeigen.

Bezüglich der quantitativen Zusammensetzung der verschiedenen Kystomflüssigkeiten kann auf die Arbeit von OERUM [1]) verwiesen werden.

Dermoidcysten. Das Fett der Dermoidcysten ist von E. LUDWIG u. R. V. ZEYNEK [2]) untersucht worden. Sie fanden, ausser ein wenig Arachinsäure, Olein-, Stearin-, Palmitin- und Myristinsäure, Cetylalkohol und eine cholesterinähnliche Substanz.

Uteruskolloid. Das von SOLLMANN [3]) untersuchte Kolloid eines Uterusfibromes enthielt ein wasserlösliches Pseudomucin und ein wasserunlösliches Kolloid (Paramucin), die indessen beide gegen Alkohol etwas anders als die entsprechenden Substanzen aus Ovarialcysten sich verhielten.

Das Ei.

Die kleinen Eier des Menschen und der Säugetiere können aus leicht ersichtlichen Gründen kaum Gegenstand einer eingehenderen Untersuchung werden. Bisher hat man auch hauptsächlich die Eier von Vögeln, Amphibien und Fischen, vor allem aber das Hühnerei, untersucht. Mit den Bestandteilen des letzteren werden wir uns auch hier beschäftigen.

Der weisse Dotter. Der **Dotter** des Hühnereies. In dem sogen. weissen Dotter, welcher die *Keimscheibe* mit einem bis zum Zentrum des Dotters (*Latebra*) reichenden Fortsatze derselben und ferner eine zwischen Dotter und Dotterhaut befindliche Schicht bildet, hat man *Eiweiss*, *Nuklein*, *Lecithin* und Kalium nachgewiesen (LIEBERMANN)[4]). Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft. Die Dotterhaut besteht aus einem, dem Keratin in gewisser Hinsicht ähnlichen Albumoid (LIEBERMANN).

Der gelbe Dotter. Die Hauptmasse des Eidotters — der Nahrungsdotter oder das Eigelb — ist eine dickflüssige, undurchsichtige, blassgelbe oder orangegelbe, alkalisch reagierende Emulsion von mildem Geschmack. Der Dotter enthält *Vitellin*, *Lecithin*, *Cholesterin*, *Fett*, *Farbstoffe*, Spuren von *Neuridin* (BRIEGER)[5]), diastatisches Enzym (MÜLLER und MASUYAMA), Purinbasen (MESERNITZKI)[6]), *Glukose* in sehr geringer Menge und *Mineralstoffe*. Das Vorkommen von Cerebrin und von stärkeähnlichen Körnchen (DARESTE)[7]) ist nicht ganz sicher bewiesen.

1) Kemiske Studier over Ovariecystevædsker etc. Kobenhavn. 1884. Vergl. auch MALY **14**, S. 459.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

3) American Gynecology, March 1903.

4) PFLÜGERS Arch. **43**.

5) Über Ptomaine, Berlin 1885.

6) MÜLLER u. MASUYAMA, Zeitschr. f. Biologie **39**; MESERNITZKI, Bioch. Zentralbl. I, S. 739.

7) Compt. rend. **72**.

Ovovitellin. Dieser Stoff ist oft als ein Globulin aufgefasst worden, ist aber ein Nukleoalbumin. Die Frage, in welcher Beziehung andere Proteinsubstanzen, welche, wie die *Aleuronkristalle* gewisser Samen und die sogen. *Dotterplättchen* in den Eiern einiger Fische und Amphibien, dem Ovovitellin verwandt sein sollen, zu diesem Stoffe stehen, ist einer fortgesetzten Prüfung bedürftig.

Ovovitellin.

Das Ovovitellin, wie man es bisher aus dem Eidotter dargestellt hat, ist nicht ein reiner Eiweissstoff, sondern enthält stets Lecithin. HOPPE-SEYLER fand in dem Vitellin 25 p. c. Lecithin, welches allerdings mit siedendem Alkohol entfernt werden kann; dabei wird aber das Vitellin verändert, und es ist darum auch wohl möglich, dass das Lecithin an das Vitellin chemisch gebunden sei (HOPPE-SEYLER)[1]). Nach OSBORNE und CAMPBELL ist das sogen. Ovovitellin ein Gemenge verschiedener Vitellin-Lecithinverbindungen mit 15—30 p. c. Lecithin. Die vom Lecithin befreite Eiweisssubstanz ist in allen diesen Verbindungen dieselbe und soll konstant die folgende Zusammensetzung haben: **C** 51,24, **H** 7,16, **N** 16,38, **S** 1,04, **P** 0,94, **O** 23,24 p. c. Diese Zahlen weichen indessen sehr bedeutend von denjenigen ab, welche GROSS[2]) für das nach anderer Methode (Fällung mit $AmSO_4$) dargestellte Vitellin fand, nämlich: **C** 48,01, **H** 6,35, **N** 14,91—16,97, **P** 0,32—0,35, **S** 0,88, und die Zusammensetzung des Ovovitellins ist also noch nicht sicher bekannt. Ausser dem Vitellin fand GROSS ein in salzhaltiger Lösung bei 76—77° C gerinnendes Globulin.

Beziehung des Lecithins zu dem Vitellin.

Bei der Pepsinverdauung des Ovovitellins erhielten OSBORNE und CAMPBELL ein Pseudonuklein mit schwankendem Phosphorgehalt, 2,52—4,19 p. c. Aus dem Dotter hat BUNGE[3]) durch Verdauung mit Magensaft ein Pseudonuklein dargestellt, welches nach seiner Ansicht von grosser Bedeutung für die Blutbereitung sein soll und aus diesem Grunde von ihm *Hämatogen* genannt worden ist. Dieses Hämatogen hatte folgende Zusammensetzung: **C** 42,11, **H** 6,08, **N** 14,73, **S** 0,55, **P** 5,19, **Fe** 0,29 und **O** 31,05 p. c.

Hämatogen.

Das Vitellin ähnelt den Globulinen darin, dass es in Wasser unlöslich, in verdünnter Neutralsalzlösung dagegen (wenn auch nicht ganz klar) löslich ist. In Salzsäure von ca. 1 p. m. HCl, wie auch in sehr verdünnten Lösungen von Alkalien oder Alkalikarbonaten ist es ebenfalls löslich. Aus der salzhaltigen Lösung durch Verdünnung mit Wasser ausgefällt und einige Zeit mit Wasser in Berührung gelassen, wird das Vitellin nach und nach verändert und den Albuminaten ähnlicher. Die Gerinnungstemperatur der salzhaltigen (NaCl) Lösung liegt bei + 70 bis 75° C oder, wenn man sehr rasch erwärmt, bei etwa + 80° C. Von den Globulinen unterscheidet sich das Vitellin dadurch, dass es bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein gibt. Von NaCl in Substanz wird es nicht gefällt, wenigstens nicht immer oder nur zum Teil. Das

Vitellin.

1) Med. chem. Untersuch. S. 216.

2) OSBORNE u. CAMPBELL, Connect. Agric. exp. Stat. 23; Ann. Rep. New Haven 1900; GROSS, Zur Kenntn. d. Ovovitellins, Inaug.-Diss. Strassburg 1899.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 9, S. 49.

von GROSS isolierte Ovovitellin gab die Reaktion von MOLISCH. Aus dem Eigelb hat ferner NEUBERG[1]) Glukosamin abspalten und als Norisozuckersäure identifizieren können; ob aber dieses Glukosamin von dem Vitellin oder irgend einem anderen Bestandteil des Eigelbs herrührt, lässt sich nicht sagen.

Darstellung des Ovovitellins.

Die Darstellungsmethode des Ovovitellins ist in den Hauptzügen folgende: Das Eigelb schüttelt man vollständig mit Äther aus, löst den Rückstand in Kochsalzlösung von 10 p. c., filtriert und scheidet das Vitellin durch reichlichen Wasserzusatz aus. Das Vitellin wird dann durch wiederholtes Auflösen in verdünnter Kochsalzlösung und Ausfällen mit Wasser gereinigt.

Ichthulin.

Das **Ichthulin**, welches in den Eiern von Karpfen und anderen Knochenfischen vorkommt, ist nach KOSSEL und WALTER eine bei der Verdünnung mit Wasser amorph ausfallende Modifikation des in Karpfeneiern kristallinisch vorkommenden *Ichthidins*. Das Ichthulin wurde früher als ein Vitellin angesehen. Nach WALTER liefert es aber bei der Pepsinverdauung ein Pseudonuklein, welches beim Sieden mit Schwefelsäure ein reduzierendes Kohlehydrat gibt. Das Ichthulin hat folgende Zusammensetzung: C 53,42; H 7,63; N 15,63; O 22,19; S 0,41; P 0,43 p. c. Es enthält auch Eisen. Das von LEVENE untersuchte Ichthulin aus Kabeljaueiern von der Zusammensetzung C 52,44; H 7,45; N 15,96; S 0,92; P 0,65; Fe + O 22,58 lieferte dagegen beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz und ähnlich verhielt sich das vom Verf.[2]) isolierte, reine Vitellin aus Barscheiern. Das Kabeljauichthulin gab eine Paranukleinsäure mit 10,34 p. c. Phosphor, diese Säure gab aber noch Eiweissreaktionen.

Ausser Vitellin und dem obengenannten Globulin soll der Eidotter angeblich auch Albumin enthalten.

Das Fett des Eidotters.

Das *Fett* des Eidotters ist nach LIEBERMANN ein Gemenge von einem festen und einem flüssigen Fette. Das feste Fett besteht überwiegend aus Tripalmitin mit etwas Stearin. Bei Verseifung von dem eigentlichen Eiöle erhielt LIEBERMANN 40 p. c. Ölsäure, 38,04 p. c. Palmitin- und 15,21 p. c. Stearinsäure. Das Fett des Eidotters ist ärmer an Kohlenstoff als anderes Fett, was von einem Gehalte an Mono- und Diglyzeriden oder von einem Gehalte an einer kohlenstoffärmeren Fettsäure herrühren kann (LIEBERMANN). In dem Lecithin oder wohl richtiger dem Lecithingemenge des Eidotters kommt nach COUSIN ausser den drei gewöhnlichen Fettsäuren auch Linolsäure vor. Die Zusammensetzung des Dotterfettes ist übrigens von der Nahrung abhängig, indem nämlich, wie HENRIQUES und HANSEN[3]) zeigten, das Nahrungsfett in das Ei übergehen kann.

Luteine und Lipochrome.

Lutein. Gelbe oder orangerote, amorphe Farbstoffe kommen im Eigelb und an mehreren anderen Orten im Tierorganismus, wie in Blutserum und serösen Flüssigkeiten, Fettgewebe, Milchfett, Corpora lutea und den Fettkügelchen der Retina vor. Diesen Farbstoffen, welche angeblich auch im Pflanzenreiche vorkommen sollen (THUDICHUM) und deren Verwandtschaft mit den pflanzlichen Farbstoffen der Xanthophyllgruppe neuerdings von SCHUNCK[4]) gezeigt wurde, hat man den Namen *Luteine* oder *Lipochrome* gegeben.

---

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **34**.

2) WALTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; LEVENE, ebenda **32**; HAMMARSTEN, nicht veröffentlichte Arbeit.

3) COUSIN. Compt. rend. **137**; HENRIQUES u. HANSEN, Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

4) THUDICHUM, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1869, S. 1; SCHUNCK, Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, **2**, S. 1195.

Die Luteine, welche untereinander ein etwas abweichendes Verhalten zeigen können, sind alle in Alkohol, Äther und Chloroform löslich. Von dem Gallenfarbstoffe, dem Bilirubin, unterscheiden sie sich dadurch, dass sie von alkalihaltigem Wasser aus ihrer Lösung in Chloroform nicht aufgenommen werden, dass sie ferner mit Salpetersäure, welche ein wenig salpetrige Säure enthält, nicht das charakteristische Farbenspiel des Gallenfarbstoffes, sondern eine blaue, rasch verschwindende Farbe geben, und endlich dadurch, dass sie ein Absorptionsspektrum mit gewöhnlich zwei Streifen geben, von denen der eine die Linie *F* einschliesst und der andere etwa in der Mitte zwischen *F* und *G* liegt. Die Luteine widerstehen der Wirkung von Alkalien, so dass sie nicht verändert werden, wenn man durch Verseifung das gleichzeitig anwesende Fett zu entfernen sich bemüht.

Eigenschaften der Luteine.

Das Lutein ist nicht rein dargestellt worden. In den Eiern einer Wasserspinne (Maja Squinado) hat MALY[1]) zwei eisenfreie Farbstoffe, einen roten, *Vitellorubin*, und einen gelben, *Vitellolutein*, gefunden. Von Salpetersäure, welche salpetrige Säure enthält, werden beide Farbstoffe blau und von konzentrierter Schwefelsäure schön grün gefärbt. Die Absorptionsstreifen im Spektrum, besonders diejenigen des Vitelloluteins, stimmen gut mit denen des Ovoluteins überein.

Die *Mineralstoffe* des Eidotters bestehen nach POLECK[2]), auf 1000 Teile Asche berechnet, aus Natron 51,2—65,7, Kali 80,5—89,3, Kalk 122,1—132,8, Bittererde 20,7—21,1, Eisenoxyd 11,90—14,5, Phosphorsäure 638,1—667,0 und Kieselsäure 5,5—14,0 Teilen. Am reichlichsten kommen also Phosphorsäure und Kalk und demnächst Kali, welches in etwas grösserer Menge als das Natron sich vorfindet, vor. Diese Zahlen sind jedoch insoferne nicht ganz richtig, als erstens im Dotter keine gelösten Phosphate vorkommen (LIEBERMANN) und zweitens bei dem Einäschern Phosphorsäure und Schwefelsäure entstehen und das Chlor, welches in älteren Analysen auch fehlt, austreiben können.

Mineralstoffe des Dotters.

Der Dotter eines Hühnereies wiegt etwa 12—18 g. Der Gehalt an Wasser und festen Stoffen beträgt nach PARKE[3]) 471,9 p. m., resp. 528,1 p. m. Unter den festen Stoffen fand er 156,3 p. m. Eiweiss, 3,53 p. m. lösliche und 6,12 p. m. unlösliche Salze. Die Menge des Fettes war nach PARKE 228,4 p. m., die des Lecithins, aus der Menge phosphorhaltiger organischer Substanz in dem Alkohol-Ätherextrakte berechnet, 107,2 p. m. und die des Cholesterins 17,5 p. m.

Zusammensetzung des Dotters.

Das **Eiweiss** ist eine schwach gelbliche, eiweissreiche, in einem Fachwerke von dünnen Häuten eingeschlossene Flüssigkeit, welche an und für sich dünnflüssig ist und nur durch die Anwesenheit der dieselbe durchsetzenden feinen Membranen zähflüssig erscheint. Diejenige Substanz, welche die Häute bildet, scheint wie die, aus welcher die *Chalazae* bestehen, ein den Hornsubstanzen verwandter Stoff zu sein (LIEBERMANN).

Das Weisse des Eies.

Das Eiweiss hat ein spezifisches Gewicht von 1,045 und reagiert stets gegen Lackmus alkalisch. Es enthält 850—880 p. m. Wasser, 100—130 p. m. *Eiweiss-*

1) Monatshefte f. Chem. 2.

2) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb. d. physiol. Chem. 4. Aufl., S. 740.

3) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch., Hft. 2, S. 209.

Bestandteile des Eiweisses. *stoffe* und 7 p. m. Salze. Unter den Extraktivstoffen fand LEHMANN eine gärende *Zuckerart*, deren Menge 5 oder, nach MEISSNER, 80 p. m. des festen Rückstandes betragen soll[1]). Ausserdem finden sich im Eiweiss Spuren von Fett, Seifen, Lecithin und Cholesterin.

Tataeiweiss. Das Eiweiss der Eier von Nesthockern wird beim Sieden durchsichtig und verhält sich in vieler Hinsicht wie Alkalialbuminat. Dieses Eiweiss hat TARCHANOFF[2]) *„Tataeiweiss"* genannt.

Glykoproteide im Eierklar. Die Proteinsubstanzen des Eierklars sind sämtlich Glykoproteide, die alle Glukosamin liefern. Ihren Lösungs- und Fällbarkeitsverhältnissen nach verhalten sie sich wie Globuline, Albumine oder Albumosen. Die Repräsentanten der zwei erstgenannten Gruppen, welche bis vor kurzer Zeit als echte Eiweissstoffe aufgefasst wurden, sind das Ovoglobulin und Ovalbumin. Die albumoseähnliche Substanz ist das Ovomukoid.

Ovoglobulin. Das **Ovoglobulin** scheidet sich beim Verdünnen des Eierklars mit Wasser zum Teil aus. Es wird durch Sättigung mit Magnesiumsulfat und durch Halbsättigung mit Ammoniumsulfatlösung gefällt und gerinnt bei etwa + 75° C. Durch wiederholtes Auflösen in Wasser und Ausfällung mit Ammoniumsulfat wird ein Teil des Globulins unlöslich (LANGSTEIN). Dasselbe geschieht auch nach der Ausfällung durch Verdünnung mit Wasser oder durch Dialyse; und es ist also möglich, dass das Globulin ein Gemenge ist. Derjenige Teil, welcher leicht unlöslich wird, scheint mit dem sogen. Glykoproteid EICHHOLZs oder dem „Ovomucin" von OSBORNE und CAMPBELL identisch zu sein. Aus dem löslichen Ovoglobulin erhielt LANGSTEIN 11 p. c. Glukosamin. Die Gesamtmenge des Globulins beträgt nach DILLNER etwa 6,7 p. c. der Gesamtproteinsubstanzen, was mit neueren Bestimmungen von OSBORNE und CAMPBELL stimmt. Über das wahrscheinliche Vorkommen mehrerer Globuline im Eierklar liegen Angaben von CORIN und BERARD wie von LANGSTEIN[3]) vor, die indessen noch keine bestimmten Schlüsse gestatten.

Eialbumin. **Ovalbumin.** Das sogen. Albumin des Eierklars ist zweifelsohne ein Gemenge von mindestens zwei albuminähnlichen Glykoproteiden. Über die Anzahl dieser Proteide differieren indessen die Ansichten recht bedeutend (BONDZYNSKI und ZOJA, GAUTIER, BÉCHAMP, CORIN und BERARD PANORMOFF u. a. Nachdem es HOFMEISTER gelungen war, das Ovalbumin in kristallinischer Form zu erhalten, und nachdem ferner HOPKINS und PINKUS[4]) gezeigt hatten, dass nur etwas mehr als die Hälfte des Ovalbumins in Kristallen erhalten werden kann, haben

1) Zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl., S. 739.

2) PFLÜGERS Arch. **31**, **33** u. **39**.

3) LANGSTEIN, HOFMEISTERS Beitr. I; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. **23**; OSBORNE u. CAMPBELL, Connect Agric. Exp. Station. **23** Report, New Haven 1900; DILLNER, MALYS Jahresber. **15**; CORIN et BERARD, ebenda **18**.

4) HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**, **16** u. **24**; GABRIEL, ebenda **15** BONDZYNSKI u. ZOJA, ebenda **19**; GAUTIER, Bull. soc. chim. **14**; BÉCHAMP, ebenda **21**; CORIN et BERARD l. c.; HOPKINS u. PINKUS, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **31** und Journ. of Physiol. **23**; OSBORNE u. CAMPBELL, l. c.; PANORMOFF, MALYS Jahresber. **27** u. **28**.

Osborne und Campbell zwei verschiedene Ovalbumine oder Hauptfraktionen isoliert, von denen sie die kristallisierende als „*Ovalbumin*" und die nicht kristallisierende als „*Conalbumin*" bezeichnet haben. Beide Fraktionen haben eine nur wenig abweichende elementäre Zusammensetzung, das Conalbumin gerinnt aber zwischen 50—60° C, näher an 60° C, das Ovalbumin bei + 64° C oder bei höherer Temperatur. Inwieweit das nicht kristallisierende Conalbumin ein Gemenge sei, darüber liegen noch keine entscheidenden Untersuchungen vor; aber auch die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins ist eine strittige Frage. Nach Bondzynski und Zoja soll das kristallisierende Ovalbumin ein Gemenge mehrerer Albumine von etwas abweichender Gerinnungstemperatur, Löslichkeit und spez. Drehung sein, während dagegen Hofmeister und Langstein die Einheitlichkeit des kristallisierenden Ovalbumins annehmen. Die Angaben über spez. Drehung verschiedener Fraktionen differieren leider, und auch die Elementaranalysen haben keine entscheidenden Resultate gegeben, indem man nämlich für den Schwefelgehalt Schwankungen von 1,2—1,7 p. c. beobachtet hat. Nach den übereinstimmenden Analysen von Osborne und Campbell und von Langstein enthält das Conalbumin etwa 1,7 p. c. Schwefel und etwa 16 p. c. Stickstoff, während das Ovalbumin als Mittel rund etwa 15,3 p. c. N enthält. Aus dem Ovalbumin erhielt Langstein[1] 10—11 und aus dem Conalbumin etwa 9 p. c. Glukosamin. Das Ovalbumin hat übrigens wie das Conalbumin die Eigenschaften der Albumine im allgemeinen, unterscheidet sich aber von dem Serumalbumin durch folgendes: Die spez. Drehung ist niedriger. Es wird von Alkohol bald unlöslich. Von einer genügenden Menge Salzsäure wird es gefällt, löst sich aber in einem Überschuss der Säure ungemein schwieriger als das Serumalbumin.

Ovalbumin und Conalbumin.

Ovalbumin und Conalbumin.

Zur Darstellung von kristallisiertem Eialbumin mischt man nach Hofmeister das geschlagene, von dem Schaum getrennte Eiereiweiss mit dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung, filtriert von dem Globulin ab und lässt das Filtrat in nicht zu dünner Schicht bei Zimmertemperatur langsam verdunsten. Die nach einiger Zeit ausgeschiedene Masse löst man in Wasser, setzt Ammoniumsulfatlösung zur beginnenden Trübung hinzu und lässt stehen. Nach wiederholtem Umkristallisieren behandelt man entweder die Masse mit Alkohol, wobei die Kristalle unlöslich werden, oder man löst in Wasser und reinigt durch Dialyse. Aus dieser Lösung kristallisiert indessen das Eiweiss beim spontanen Verdunsten nicht wieder. (Vergl. ferner S. 436 Fussnote 4 das Verfahren von Hopkins und Pinkus).

Darstellung.

Das Conalbumin kann, nach vollständiger Auskristallisation des Ovalbumins, aus dem Filtrate nach Entfernung des Sulfates mittelst Dialyse durch Koagulation ausgefällt werden.

Gautier[2] fand im Eierklar eine fibrinogenähnliche Substanz, welche unter dem Einflusse eines Fermentes in einen fibrinähnlichen Stoff übergehen soll.

Ovomukoid. Diese, zuerst von Neumeister beobachtete, von ihm als ein Pseudopepton aufgefasste und dann ferner von Salkowski studierte Substanz

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.
2) Compt. rend. **135**.

ist nach C. Th. Mörner[1]) ein Mukoid, welches 12,65 p. c. Stickstoff und 2,20 p. c. Schwefel enthält. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren gibt das Ovomukoid eine reduzierende Substanz. Das Ovomukoid findet sich in reichlicher Menge im Hühnereiweiss, indem es nämlich rund etwa 10 p. c. von den festen Stoffen desselben beträgt.

Ovomukoid.

Eine Lösung von Ovomukoid wird weder von Mineralsäuren noch von organischen Säuren, mit Ausnahme von Phosphorwolframsäure und Gerbsäure, gefällt. Von Metallsalzen wird sie ebenfalls nicht gefällt, doch gibt Bleiessig bei Ammoniakzusatz einen Niederschlag. Von Alkohol wird die Lösung gefällt. Chlornatrium, Natriumsulfat und Magnesiumsulfat geben weder bei Zimmertemperatur noch bei + 30° C, bis zur Sättigung eingetragen, Niederschläge. Von dem gleichen Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung wird die Lösung nicht gefällt, wohl aber durch Eintragen von mehr Salz. Durch Sieden wird die Substanz nicht gefällt, umgekehrt wird aber die nach dem Eintrocknen in kaltem Wasser unlöslich gewordene Substanz in siedendem Wasser gelöst. Aus dem Ovomukoid hat C. Zanetti durch Spaltung mit konzentrierter Salzsäure Glukosamin erhalten, und Seemann fand die Menge desselben im Ovomukoid gleich 34,9 p. c.

Eigenschaften.

Zur Darstellung des Ovomukoids kann man sämtliches Eiweiss durch Sieden unter Essigsäurezusatz entfernen und das mässig konzentrierte Filtrat mit Alkohol fällen. Durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol wird die Substanz gereinigt.

Darstellung.

Die *Mineralstoffe* des Eiweisses sind von Poleck und Weber[3]) analysiert worden. Sie fanden in 1000 g Asche: 276,6—284,5 g Kali, 235,6—329,3 Natron, 17,4—29 Kalk, 16—31,7 Bittererde, 4,4—5,5 Eisenoxyd, 238,4 bis 285,6 Chlor, 31,6—48,3 Phosphorsäure (P_2O_5), 13,2—26,3 Schwefelsäure, 2,8 bis 20,4 Kieselsäure und 96,7—116 g Kohlensäure. Auch Spuren von Fluor hat man gefunden (Nicklès[4]). Die Asche des Eiweisses hat also, derjenigen des Eidotters gegenüber, einen grösseren Gehalt an Chlor und Alkalien, aber einen geringeren Gehalt an Kalk, Phosphorsäure und Eisen.

Mineralstoffe des Eiweisses.

Die Schalenhaut und die Eierschalen. Die Schalenhaut besteht, wie oben (S. 58) gesagt worden, aus einer Keratinsubstanz. Die Schalen bestehen nur zum kleinen Teil, 36—65 p. m., aus organischer Substanz. Die Hauptmasse, mehr als 900 p. m., besteht aus Calciumkarbonat nebst sehr kleinen Mengen Magnesiumkarbonat und Erdphosphaten.

Schalenhaut und Schalen.

Die verschiedene *Färbung* verschiedener Vogeleierschalen rührt von mehreren verschiedenen Farbstoffen her. Unter diesen findet sich einer von roter oder rotbrauner Farbe,

1) R. Neumeister, Zeitschr. f. Biologie **27**, S. 369; Salkowski, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1893, S. 513 u. 706; C. Mörner, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**. Vergl. ferner Langstein, Hofmeisters Beitr. **3** (Literatur).

2) Zanetti, Chem. Zentralbl. 1898, **1**, S. 624; Seemann, zit. nach Langstein, Ergebnisse d. Physiol. I, Abt. 1, S. 86.

3) Zit. nach Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 778.

4) Compt. rend. **43**.

von SORBY[1]) „*Oorodein*“ genannt, welcher vielleicht mit dem Hämatoporphyrin identisch ist. Der grüne oder blaue Farbstoff, das *Oocyan* SORBYS, scheint nach C. LIEBERMANN[2]) und KRUKENBERG[3]) teils *Biliverdin* und teils ein blaues *Gallenfarbstoffderivat* zu sein. Farbstoffe der Eierschalen.

Die Vogeleier enthalten an ihrem stumpfen Pole einen mit Gas gefüllten Raum, dessen Sauerstoffgehalt nach HÜFNER[4]) 18,0—19,9 p. c. beträgt.

Das Gewicht eines Hühnereies schwankt zwischen 40—60 g und kann sogar bisweilen 70 g betragen. Die Schale und die Schalenhaut zusammen haben in sorgfältig gereinigtem, aber noch feuchtem Zustande ein Gewicht von 5—8 g. Das Eigelb wiegt 12—18 und das Eiweiss 23—34 g, d. h. etwa doppelt so viel. Das Ei als ganzes enthält 2,8—7,5, als Mittel 4,6 mgm Eisenoxyd, und durch eisenhaltige Nahrung kann der Gehalt an Eisen erhöht werden (HARTUNG)[5]).

Das Eiweiss der Eier von Knorpel- und Knochenfischen enthält angeblich nur Spuren von wahrem Eiweiss und die Hülle des Froscheies soll nach GIACOSA[6]) aus Mucin bestehen. Die kristallinischen Gebilde (*Dotterplättchen*), welche man in den Eiern von Schildkröten, Fröschen, Rochen, Haien und anderen Fischen beobachtet hat und welche von VALENCIENNES und FREMY[7]) unter den Namen *Emydin, Ichthin, Ichthidin* und *Ichthulin* beschrieben wurden, scheinen nach dem oben von dem Ichthulin Gesagten vielleicht aus Phosphoglykoproteiden zu bestehen. Die Eier des Flusskrebses und des Hummers sollen denselben Farbstoff wie die Schalen dieser Tiere enthalten. Dieser Farbstoff, das *Cyanokristallin*, wird beim Sieden in Wasser rot. Eier anderer Tiere.

In fossilen Eiern (von Aptenodytes, Pelecanus und Haliaeus) in alten Guanolagern hat man eine gelbweisse, seideglänzende, blättrige, in Wasser leicht lösliche, in Alkohol und Äther unlösliche Verbindung, das *Guanovulit*, $(NH_4)_2SO_4 + 2K_2SO_4 + 3KHSO_4 + 4H_2O$, gefunden.

Diejenigen Eier, welche ausserhalb des mütterlichen Organismus sich entwickeln, müssen alle Elemente des jungen Tieres enthalten. Man findet in der Tat auch im Dotter und Eiweiss in reichlicher Menge Eiweisskörper verschiedener Art und besonders reichlich im Dotter phosphorhaltiges Eiweiss. Man findet ferner im Dotter auch das Lecithin, welches in den sich entwickelnden Zellen regelmässig vorzukommen scheint. Das Vorkommen von Glykogen ist dagegen zweifelhaft, und die Kohlehydrate sind also, wie es scheint, nur durch die sehr kleine Zuckermenge des Eies und die Glykoproteide repräsentiert. Dagegen ist das Ei sehr reich an Fett, welches zweifelsohne für den Embryo von grosser Bedeutung als Nahrungs- und Respirationsmittel sein dürfte. Das Cholesterin und das Lutein dürften wohl dagegen kaum eine direkte Bedeutung für die Entwickelung des Embryos haben. Auch hinsichtlich der Mineralstoffe scheint das Ei die Bedingungen für die Entwickelung des jungen Tieres zu enthalten. Der Mangel an Phosphorsäure wird durch den reichlichen Gehalt an phosphorhaltiger, organischer Substanz ersetzt, und das eisenhaltige Nukleoalbumin, aus welchem das Hämatogen (vergl. S. 433) entsteht, ist zweifelsohne, wie BUNGE annimmt, von grosser Bedeutung für die Entstehung des eisenhaltigen Hämo- Material für die Entwickelung des Embryos.

1) Zit. nach KRUKENBERG, Verh. d. phys.-med. Gesellsch. in Würzburg **17**.

2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **11**.

3) l. c.

4) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1892.

5) Zeitschr. f. Biologie **43**.

6) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

7) Zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 77.

globins. Auch die für die Entwickelung der Federn nötige Kieselsäure findet sich in dem Ei.

Während der Bebrütung verliert das Ei an Gewicht, hauptsächlich durch Verlust von Wasser. Auch die Menge der festen Stoffe, besonders des Fettes und des Eiweisses, nimmt ab, und das Ei gibt nicht nur Kohlensäure, sondern auch, wie LIEBERMANN[1]) gezeigt hat, Stickstoff oder eine stickstoffhaltige Substanz ab. Dieser Verlust wird jedoch durch Aufnahme von Sauerstoff kompensiert, und es findet also während der Bebrütung ein respiratorischer Gasaustausch statt.

Veränderungen des Eies während der Bebrütung.

Wie BOHR und HASSELBALCH durch genaue Untersuchungen zeigten, ist indessen die Kohlensäureabgabe in den ersten Tagen der Bebrütung sehr klein; vom vierten Tage ab steigt aber die Kohlensäureproduktion allmählich und nach dem neunten Tage nimmt sie in derselben Proportion wie das Gewicht des Fötus zu. Pro 1 Stunde und 1 kg Gewicht berechnet, hat sie von diesem Tage ab etwa dieselbe Grösse wie beim erwachsenen Huhn. HASSELBALCH[2]) hat ferner gezeigt, dass das befruchtete Hühnerei in den ersten fünf bis sechs Brütstunden nicht nur Stickstoff, sondern auch etwas Sauerstoff abgibt, und dass es hierbei um eine mit der Zellteilung parallel gehende Sauerstoffproduktion sich handelt. Ob diese, an das Leben der Zellen gebundene Sauerstofferzeugung ein fermentativer oder ein sogenannter vitaler Vorgang sei, steht noch dahin.

Die Menge der Trockensubstanz in dem Ei nimmt, wie aus dem oben Gesagten folgt, während der Bebrütung stetig ab, gleichzeitig nimmt aber im Embryo der Gehalt an Mineralstoffen, Eiweiss und Fett stetig zu. Die Zunahme der Fettmenge im Embryo rührt nach LIEBERMANN wenigstens zum grossen Teil von einer Aufnahme von Nahrungsdotter in die Bauchhöhle her. Das Gewicht der Schalen wie der Gehalt derselben an Kalksalzen kann während der Bebrütung unverändert bleiben. Dotter und Eiweiss zusammen enthalten auch eine für die Entwickelung genügende Menge Kalk.

Sehr ausführliche und sorgfältige, chemische Untersuchungen über die Entwickelung des Hühnerembryos sind von LIEBERMANN ausgeführt worden. Aus seinen Untersuchungen mag folgendes hier angeführt werden. In der ersten Zeit der Entwickelung entstehen sehr wasserreiche Gewebe; mit fortschreitender Entwickelung nimmt aber der Wassergehalt ab. Die absolute Menge der wasserlöslichen Stoffe nimmt mit der Entwickelung zu, während ihre relative Menge, den übrigen festen Stoffen gegenüber, unaufhörlich abnimmt. Die Menge der in Alkohol löslichen Stoffe nimmt rasch zu. Eine besonders bedeutende Vermehrung erfährt das Fett, dessen Menge noch am vierzehnten Tage nicht sehr gross ist, dann aber sehr bedeutend wird. Die Menge der in Wasser löslichen Eiweissstoffe und Albuminoide wächst stetig und regelmässig in der Weise, dass ihre absolute Menge zunimmt, während ihre relative Menge fast unverändert bleibt.

Entwickelung des Hühnerembryos.

1) PFLÜGERS Arch. **43**.

2) BOHR u. HASSELBALCH, MALYS Jahresber. **29**; HASSELBALCH, Skand. Arch. f. Physiol. **13**.

Beim Hühnerembryo fand LIEBERMANN kein Glutin. Bis zum zehnten Tage enthält der Embryo überhaupt keine leimgebende Substanz, vom vierzehnten Tage ab enthält er aber einen Stoff, welcher beim Sieden mit Wasser eine chondrinähnliche Substanz gibt. Ein mucinähnlicher Stoff kommt bei etwa sechs Tage alten Embryonen vor, verschwindet dann aber. Der Hämoglobingehalt zeigt im Verhältnis zu dem Körpergewichte ein stetiges Ansteigen. Während das Verhältnis Hämoglobin: Körpergewicht am elften Tage = 1 : 728 war, fand LIEBERMANN am 21. Tage ein Verhältnis = 1 : 421.

Mittelst der BERTHELOTschen thermochemischen Methode hat TANGL an Sperlings- und Hühnereiern die am Anfange und Ende der Entwickelung des Embryos vorhandene chemische Energie bestimmt. Die Differenz wird als Entwickelungsarbeit bezeichnet. Die zur Entwickelung von je 1 g reifen oder nahezu reifen Hühnerembryos (Plymoutheier) erforderliche chemische Energie fand er gleich 658 Kal. Diese Energie stammt hauptsächlich von dem Fette her. Von der gesamten verwerteten chemischen Energie wurden $^2/_3$ zum Aufbau des Embryos verwendet und $^1/_3$ als Entwickelungsarbeit in andere Energiearten umgewandelt. Nach späteren Untersuchungen von BOHR und HASSELBALCH[1]) wird indessen von der umgesetzten chemischen Energie nichts zum Aufbau des Embryos verwendet, indem sie nämlich in ihrer Gesamtheit das Ei als Wärme verlässt. Entwickelungsarbeit.

Das Gewebe der **Placenta** ist noch nicht Gegenstand einer eingehenden chemischen Untersuchung gewesen. In den Rändern der Placenta der Hündin und der Katze hat man teils einen kristallisierenden, orangefarbigen Farbstoff (Bilirubin?) und teils einen grünen, amorphen Farbstoff, das *Hämatochlorin* MECKELs, welches von ETTI[2]) als Biliverdin betrachtet worden ist, gefunden. PREYER[3]) bezweifelt die Identität dieses Farbstoffes mit dem Biliverdin. Farbstoffe der Placenta.

Aus den Placentarkotyledonen bei Wiederkäuern kann bekanntlich durch Druck eine weisse oder schwach rosafarbige, rahmähnliche Flüssigkeit, die *Uterinmilch*, ausgepresst werden. Sie reagiert alkalisch, wird aber leicht sauer. Das spez. Gewicht ist 1,033—1,040. Als Formelemente enthält sie Fettkügelchen, kleine Körnchen und Epithelzellen. In der Uterinmilch hat man 81,2—120,9 p. m. feste Stoffe, 61,2—105,6 p. m. Eiweiss, gegen 10 p. m. Fett und 3,7—8,2 p. m. Asche gefunden. Uterinmilch.

Die in den sog. Traubenmolen (Mola racemosa) vorkommende Flüssigkeit hat ein niedriges spez. Gewicht, 1,009—1,012. Der Gehalt an festen Stoffen ist 19,4—26,3 p. m. mit 9—10 p. m. Proteinstoffen und 6—7 p. m. Asche. Traubenmolen.

Die **Amniosflüssigkeit** ist beim Menschen dünnflüssig, weisslich oder blassgelb; bisweilen ist sie etwas mehr gelbbraun, trübe. Sie setzt weisse Flöckchen ab. Die Formbestandteile sind *Schleimkörperchen*, *Epithelzellen*, *Fetttröpfchen* und *Lanugohaare*. Der Geruch ist fade, die Reaktion neutral oder schwach alkalisch. Das spez. Gewicht ist 1,002—1,028. Amniosflüssigkeit.

Die Amniosflüssigkeit enthält die gewöhnlichen Transsudatbestandteile. Ihr Gehalt an festen Stoffen beträgt bei der Geburt kaum 20 p. m. In den früheren Perioden der Schwangerschaft soll die Flüssigkeit reicher an festen Stoffen, besonders Eiweiss, sein. Unter den Eiweisskörpern hat WEYL eine,

1) TANGL, PFLÜGERS Arch. **93**; BOHR u. HASSELBALCH, Skand. Arch. f. Physiol. **14**.
2) MALYs Jahresber. **2**, S. 287.
3) Die Blutkristalle, Jena 1871, S. 189.

dem *Vitellin* ähnliche Substanz und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch *Serumalbumin* nebst wenig *Mucin* gefunden. Enzyme verschiedener Art (Pepsin, Diastase, Thrombin, Lipase) kommen nach BONDI vor. Zucker ist regelmässig in der Amniosflüssigkeit von Kühen, nicht aber in der von Menschen gefunden worden. Dagegen enthält die menschliche Amniosflüssigkeit etwas *Harnstoff* und *Allantoin*. Die Menge dieser Stoffe kann bei Hydramnion vermehrt sein (PROCHOWNICK, HARNACK), was auf einer vermehrten Nieren- resp. Hautsekretion des Fötus beruht. Kreatin und milchsaure Salze sollen zweifelhafte Bestandteile der Amniosflüssigkeit sein. Die Menge des Harnstoffes in der Amniosflüssigkeit war in PROCHOWNICKS Analysen 0,16 p. m. In der Flüssigkeit bei Hydramnion fanden PROCHOWNICK und HARNACK bezw. 0,34 und 0,48 p. m. Harnstoff. Die Hauptmasse der festen Stoffe besteht aus Salzen. Die Menge der Chloride (NaCl) beträgt 5,7—6,6 p. m. Die molekulare Konzentration des Fruchtwassers soll nach ZANGEMEISTER und MEISSL[1]) etwas geringer als die des Blutes sein, was nach ihnen durch Verdünnung mit fötalem Harn verursacht ist.

Chemische Bestandteile der Amniosflüssigkeit.

1) WEYL, DU BOIS-REYMONDS u. REICHERTS Arch. 1876; BONDI, Zentralbl. f. Gynäkol. 1903; PROCHOWNICK, Arch. f. Gynäkol. **11**, auch MALYS Jahresber. **7**, S. 155; HARNACK, Berlin. klin. Wochenschr. 1888; ZANGEMEISTER u. MEISSL, Münch. med. Wochenschr. 1903.

Vierzehntes Kapitel.

Die Milch.

Die chemischen Bestandteile der *Milchdrüsen* sind wenig studiert. Die Zellen sind reich an Eiweiss und Nukleoproteiden. Unter den letzteren gibt es eines, welches beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure Pentose und Guanin, aber keine andere Purinbase gibt. Dieses, von ODENIUS untersuchte *Proteid* enthält als Mittel 17,28 p. c. N, 0,89 p. c. S und 0,277 p. c. P. Ob es in irgend einer Beziehung zu dem von BERT gefundenen Bestandteil der Drüse, welcher beim Sieden mit verdünnter Mineralsäure eine reduzierende Substanz gibt, lässt sich noch nicht sagen. Ein wie dieser sich verhaltender Stoff, welcher vielleicht eine Vorstufe bei der Entstehung des Milchzuckers darstellt, ist auch von THIERFELDER[1]) beobachtet worden. *Fett* scheint wenigstens in der absondernden Drüse ein nie fehlender Bestandteil der Zellen zu sein und dieses Fett kann als grössere oder kleinere Kügelchen von dem Aussehen der Milchkügelchen in dem Protoplasma beobachtet werden. Die Extraktivstoffe der Milchdrüse sind wenig erforscht, es kommen unter ihnen aber nicht unbedeutende Mengen von *Purinbasen* vor.

Eiweisskörper der Milchdrüse.

Übrige Bestandteile der Milchdrüse.

Da die Milch des Menschen und der Tiere im wesentlichen von derselben Beschaffenheit ist, scheint es am besten zu sein, zuerst die am gründlichsten untersuchte Milch, die Kuhmilch, und dann erst die wesentlichsten Eigenschaften der übrigen, wichtigeren Milchsorten zu besprechen[2]).

Die Kuhmilch.

Die Kuhmilch stellt wie alle Milch eine Emulsion dar, welche sehr fein verteiltes Fett in einer, hauptsächlich Eiweissstoffe, Milchzucker und Salze enthaltenden Flüssigkeit suspendiert enthält. Die Milch ist undurchsichtig, weiss,

Allgemeine Eigenschaften.

1) ODENIUS, MALYS Jahresber. 30; BERT, Compt. rend. 98; THIERFELDER, PFLÜGERS Arch. 32 und MALYS Jahresber. 13.

2) Eine sehr reichhaltige Zusammenstellung der Literatur über Milch findet man bei RAUDNITZ, „Die Bestandteile der Milch“ in Ergebnisse der Physiol., Bd. 2, Abt. 1.

weisslich gelb oder in dünneren Schichten etwas bläulich weiss, von schwachem, fadem Geruch und mildem, schwach süsslichem Geschmack. Das spez. Gewicht bei + 15° C ist 1,028 bis 1,0345. Der Gefrierpunkt ist 0,54—0,59°, als Mittel 0,563, und die mol. Konzentration 0,298.

Reaktion der Kuhmilch.

Die Reaktion der ganz frischen Milch ist regelmässig gegen Lackmus amphoter. Die Stärke des sauren, resp. des alkalischen Anteiles dieser amphoteren Reaktion ist von verschiedenen Forschern, wie THÖRNER, SEBELIEN und COURANT [1]) bestimmt worden. Die Zahlen fallen bei Anwendung verschiedener Indikatoren etwas verschieden aus, und ausserdem sind sie für die Milch verschiedener Tiere wie auch zu verschiedenen Zeiten während der Laktationsperiode etwas schwankend. Auch die erste und letzte Portion derselben Melkung haben eine etwas verschiedene Reaktion. COURANT hat den alkalischen Anteil mit $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure unter Anwendung von blauem Lackmoid und den sauren mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator bestimmt. Er fand, als Mittel für die erste und letzte Portion der Melkung bei 20 Kühen, dass 100 ccm Milch für blaues Lackmoid ebenso alkalisch wie 41 ccm $\frac{N}{10}$ Lauge und für Phenolphthalein ebenso sauer wie 19,5 ccm $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure reagieren.

An der Luft verändert sich die Milch nach und nach und ihre Reaktion wird mehr sauer, indem nämlich durch die Einwirkung von Mikroorganismen der Milchzucker allmählich in Milchsäure übergeführt wird.

Verhalten der Milch beim Sieden.

Ganz frische, amphoter reagierende Milch gerinnt beim Sieden nicht, sondern liefert höchstens eine aus geronnenem Kasein und Kalksalzen bestehende Haut, welche nach dem Entfernen rasch sich erneuert. Selbst nach dem Durchleiten eines Kohlensäurestromes durch die frische Milch gerinnt diese beim Sieden nicht. In dem Masse, wie die spontane Säurebildung vorschreitet, ändert sich indessen dieses Verhalten und es kommt bald zu einem ersten Stadium, in welchem die Milch nach vorausgegangener Kohlensäurebehandlung beim Sieden gerinnt. In einem zweiten Stadium gerinnt sie beim Sieden allein, dann gerinnt sie durch Kohlensäure allein ohne Sieden und endlich, wenn eine genügende Menge Säure sich gebildet hat, gerinnt sie bei Zimmertemperatur spontan zu einer festen Masse. Es kann dabei, besonders in der Wärme, das Kaseingerinnsel sich zusammenziehen und eine gelbliche oder gelblich-grüne, saure Flüssigkeit (saure Molken) sich ausscheiden.

Die Milch kann verschiedenen Gärungen unterliegen. In erster Linie steht die Milchsäuregärung, die durch den HÜPPEschen Milchsäurebacillus und andere Arten zu stande kommt. Bei der spontanen Säuerung der Milch ist im allgemeinen eine Milchsäurebildung das Wesentlichste; hierbei kann aber auch eine Bildung von Bernsteinsäure stattfinden, und bei gewissen bakteritischen Zersetzungen der Milch soll sogar Bernsteinsäure und keine Milchsäure gebildet

1) THÖRNER, MALYS Jahresber. 22; SEBELIEN, ebenda; COURANT, PFLÜGERS Arch. 50.

werden. Das Material, aus dem diese Säuren entstehen, ist der Milchzucker und die Milchphosphorfleischsäure. Ausser Milchsäure und Bernsteinsäure können bei der bakteritischen Zersetzung der Milch auch flüchtige Säuren wie Essigsäure, Buttersäure u. a. entstehen. Saure Gärung.

Die Milch unterliegt bisweilen einer besonderen, eigentümlichen Art von Gerinnung, indem sie in eine dicke, zähe, schleimige Masse (dicke Milch) umgewandelt wird. Diese Umwandlung rührt von einer eigentümlichen Umsetzung des Milchzuckers her, bei welcher dieser eine schleimige Umwandlung erfährt. Diese Umwandlung rührt von besonderen Mikroorganismen her.

Wird die Milch durch Erhitzen sterilisiert und der Zutritt von Mikroorganismen dann verhindert, so kann die saure Gärung gänzlich ausbleiben. Ebenso kann das Sauerwerden wenigstens einige Zeit von mehreren Antisepticis, wie Salicylsäure, Thymol, Borsäure und anderen Stoffen verhindert werden.

Wird frisch gemolkene, amphoter reagierende Milch mit Lab versetzt, so gerinnt sie, besonders bei Körpertemperatur, rasch zu einer festen Masse (Käse), aus welcher allmählich eine gelbliche Flüssigkeit (süsse Molken) ausgepresst wird. Diese Gerinnung der Milch geschieht ohne Änderung der Reaktion und hat folglich mit der Säuregerinnung nichts zu tun. Gerinnung der Milch durch Lab.

In der Kuhmilch findet man zwar als Formbestandteile spärliche Kolostrumkörperchen (vergl. das Kolostrum) und einzelne blasse, kernhaltige Zellen. Die Zahl dieser Formbestandteile ist indessen verschwindend klein gegenüber der ungeheuren Menge des wesentlichsten Formbestandteiles, der Milchkügelchen.

Die **Milchkügelchen.** Diese bestehen aus äusserst kleinen Fetttröpfchen, deren Anzahl nach WOLL [1]) 1,06—5,75 Millionen in 1 cmm betragen soll, und deren Diameter nach ihm 0,0024—0,0046 mm und als Mittel für Tiere verschiedener Rassen 0,0037 mm beträgt. Dass die Milchkügelchen Fett enthalten, ist unzweifelhaft, und man betrachtet es als feststehend, dass sämtliches Milchfett in ihnen sich vorfindet. Eine andere, streitige Frage ist dagegen die, ob die Milchkügelchen ausschliesslich aus Fett bestehen oder daneben auch Eiweiss enthalten. Die Milchkügelchen.

Nach einer Beobachtung ASCHERSONS [2]) sollen Fetttröpfchen in einer alkalischen Eiweisslösung mit einer feinen Eiweisshülle, einer sogen. *Haptogenmembran*, sich überziehen. Da nun die Milch beim Schütteln mit Äther nicht oder, bei einem grossen Überschuss von Äther, nur sehr langsam ihr Fett an den Äther abgibt, während dies nach vorherigem Zusatz von Säuren oder Alkalien, welche das Eiweiss lösen, leicht geschieht, war man früher der Ansicht, dass die Fettkügelchen der Milch von einer Eiweisshülle umschlossen sein sollten. Da aber das Fett unter Umständen, bei welchen kein eiweisslösendes Mittel zugesetzt worden ist, wie z. B. wenn die Milch nach Zusatz von sehr wenig Essigsäure mit Kohlensäure gefällt oder wenn sie durch Labzusatz koaguliert wird, sehr leicht aus der Milch mit Äther extrahiert werden kann, hat man später die Annahme von einer besonderen Eiweissmembran der Fettkügelchen in der Milch fast allgemein fallen lassen. Im Anschlusse an die Beobachtungen QUINCKES [3]) Haben die Milchkügelchen eine Eiweisshülle?

1) F. W. WOLF, On the Conditions influencing the number and size of fat globules in cows milk. Wisconsin experiment station, agric. science, 6, 1892.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1840.

3) PFLÜGERS Arch. 19.

über das Verhalten der Fettkügelchen in einer mit Gummi bereiteten Emulsion, nimmt man heutzutage allgemein an, dass in der Milch jedes Fettkügelchen durch Molekularattraktion von einer Schicht Kaseinlösung umgeben sei, welche das Zusammenfliessen der Kügelchen verhindere. Alles, was die physikalische Beschaffenheit des Kaseins in der Milch verändert oder die Ausfällung desselben bewirkt, muss folglich die Lösung des Fettes durch den Äther ermöglichen, und in dieser Weise soll ein Zusatz von Alkalien, Säuren und Lab wirken.

Membran der Milchkügelchen.

Diesen Anschauungen gegenüber hat indessen V. STORCH gezeigt, dass die Milchkügelchen wahrscheinlich mit einer Membran von einer besonderen schleimigen Substanz umgeben sind. Diese Substanz ist sehr schwer löslich, enthält 14,2 bis 14,79 p. c. Stickstoff und gibt beim Sieden mit Salzsäure Zucker oder jedenfalls einen reduzierenden Stoff. Sie ist also weder Kasein noch Laktalbumin, wogegen sie allem Anscheine nach mit der von RADENHAUSEN und DANILEWSKY nachgewiesenen sogen. „Stromsubstanz" identisch ist. Dass diese Substanz wie eine Membran die Fettkügelchen umhüllt, konnte STORCH durch Färbung derselben mit gewissen Farbstoffen wahrscheinlich machen[1]).

Das Milchfett.

Das *Milchfett*, wie es unter dem Namen Butter erhalten wird, besteht hauptsächlich aus *Olein* und *Palmitin*. Daneben enthält es auch als Triglyzeride *Myristinsäure*, *Stearinsäure*, kleine Mengen von *Laurinsäure*, *Arachinsäure* und *Dioxystearinsäure* und ausserdem *Buttersäure* und *Kapronsäure*, nebst Spuren von *Kapryl-* und *Kaprinsäure*, wobei man wahrscheinlich das Vorhandensein von gemischten Glyzeriden (vergl. Kap. 4) anzunehmen hat. Das Milchfett enthält auch ein wenig *Lecithin* und *Cholesterin* und einen gelben *Farbstoff*. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren in der Butter beträgt nach DUCLAUX gegen 70 p. m., darunter 37 bis 51 p. m. Buttersäure und 20—33 p. m. Kapronsäure. Das nicht flüchtige Fett besteht meistens zu $^3/_{10}$ bis $^4/_{10}$ aus Olein und im übrigen hauptsächlich aus Palmitin. Die Zusammensetzung der Butter ist jedoch nicht konstant, sondern unter verschiedenen Verhältnissen eine etwas wechselnde[2]).

Die Milchflüssigkeit.

Das **Milchplasma** oder diejenige Flüssigkeit, in welcher die Milchkügelchen suspendiert sind, enthält mehrere verschiedene Eiweisskörper, über deren Anzahl und Natur die Angaben allerdings etwas divergieren, unter denen aber nur die drei folgenden, *Kasein, Laktoglobulin* und *Laktalbumin* näher studiert und gut charakterisiert sind. Die Milchflüssigkeit enthält ferner zwei Kohlehydrate, von denen jedoch nur das eine, der *Milchzucker*, von grösserer Bedeutung ist. Das Milchplasma enthält ferner Extraktivstoffe, Spuren von *Harnstoff*, *Kreatin*, *Kreatinin*, *Hypoxanthin* (?), *Lecithin*, *Cholesterin*, *Zitronensäure* (SOXHLET und HENKEL[3]) und endlich auch *Mineralstoffe* und *Gase*.

1) V. STORCH, vergl. MALYS Jahresber. **27**; RADENHAUSEN u. DANILEWSKI, Forschungen auf dem Gebiete der Viehhaltung, Bremen 1880, Hft. 9.

2) DUCLAUX, Compt. rend. **104**. Abweichende Angaben über die Zusammensetzung des Milchfettes findet man bei KOEFOED, Bull. de l'Acad. Roy. Danoise 1891 und WANKLYN, MALYS Jahresber. **21**, S. 143; BROWNE, Chem. Zentralbl. 1899, II, S. 833.

3) Zit. nach F. SÖLDNER, Die Salze d. Milch etc., Landw. Versuchsst. **35**.

Kasein. Diese Proteinsubstanz, welche bisher mit Sicherheit nur in der Milch nachgewiesen ist, gehört der Nukleoalbumingruppe an und unterscheidet sich von den Albuminaten vor allem durch ihren Phosphorgehalt und durch ihr Verhalten zu dem Labenzyme. Das Kasein der Kuhmilch hat folgende Zusammensetzung **C** 53,0, **H** 7,0, **N** 15,7, **S** 0,8, **P** 0,85 und **O** 22,65 p. c. Die spez. Drehung desselben ist nach HOPPE-SEYLER[1]) etwas schwankend; in neutraler Lösung soll jedoch $(\alpha)D = -80^0$ sein. Inwieweit das Kasein der verschiedenen Milchsorten identisch sei, bezw. inwieweit es mehrere verschiedene Kaseine gebe, steht noch dahin.

Zusammensetzung des Kaseins.

Das Kasein stellt trocken ein staubfeines, weisses Pulver dar, welches in reinem Wasser keine messbare Löslichkeit hat (LAQUEUR und SACKUR). Auch in Lösungen der gewöhnlichen Neutralsalze ist es nur sehr wenig löslich. Von einer 1 prozentigen Lösung von Fluornatrium, Ammonium- oder Kaliumoxalat wird es dagegen nach ARTHUS ziemlich leicht gelöst. Es ist eine mindestens vierbasische Säure, deren Äquivalentgewicht nach LAQUEUR und SACKUR[2]) 1135 und Molekulargewicht das vier- oder sechsfache davon ist. Die Salze sind hydrolytisch gespalten. Es löst sich leicht in Wasser mit Hilfe von Alkalien oder alkalischen Erden, auch Calciumkarbonat, aus welchem es die Kohlensäure austreibt. Löst man das Kasein in Kalkwasser und setzt dann dieser Lösung vorsichtig stark verdünnte Phosphorsäure bis zu neutraler Reaktion zu, so kann das Kasein anscheinend in Lösung bleiben, ist jedoch wahrscheinlich wohl nur stark gequollen wie in der Milch, und gleichzeitig enthält die Flüssigkeit reichliche Mengen Calciumphosphat, ohne dass irgend eine Fällung oder irgend welche suspendierten Partikelchen in ihr zu sehen sind. Die kalkhaltigen Kaseinlösungen sind opalisierend und nehmen beim Erwärmen das Aussehen der fettarmen Milch an (was übrigens von den Salzen des Kaseins mit alkalischen Erden überhaupt gilt). Es ist deshalb auch kaum zu bezweifeln, dass die weisse Farbe der Milch zum Teil auch von Kasein und Calciumphosphat herrührt. SÖLDNER hat zwei Calciumverbindungen des Kaseins mit bezw. 1,55 und 2,36 p. c. CaO dargestellt, und diese Verbindungen werden von COURANT[3]) als Di-, resp. Tricalciumkasein bezeichnet.

Eigenschaften und Verhalten des Kaseins.

Kaseinlösungen gerinnen beim Sieden nicht, die Kaseinkalklösungen überziehen sich aber dabei wie die Milch mit einer Haut. Von sehr wenig Säure werden sie gefällt, aber gleichzeitig anwesende Neutralsalze wirken der Ausfällung entgegen. Eine salzhaltige Kaseinlösung oder gewöhnliche Milch erfordert deshalb auch zur Fällung mehr Säure als eine salzfreie Kaseinlösung derselben Konzentration. Das gefällte Kasein löst sich sehr leicht wieder in einem kleinen

1) Handb. d. physiol. u. pathol. Chem. Analyse, 6. Aufl., S. 259.

2) LAQUEUR u. SACKUR, HOFMEISTERS Beitr. 3; M. ARTHUS, Thèses presentées à la faculté des sciences de Paris, 1. thèse Paris (PAUL DUPONT) 1893.

3) SÖLDNER, Die Salze der Milch etc.; COURANT l. c. Über die Salze des Kaseins liegen Untersuchungen von SÖLDNER, MALYS Jahresber. **25** und von J. RÖHMANN, Berlin. klin. Wochenschr. 1895 vor. Vergl. auch RAUDNITZ, Ergebnisse d. Physiol. **2**, Abt. 1.

Verhalten der Kaseinlösungen. Überschuss von Salzsäure, weniger leicht aber in überschüssiger Essigsäure. Von Mineralsäuren im Überschuss werden diese sauren Lösungen gefällt. Von Kochsalz oder Magnesiumsulfat in Substanz wird das Kasein mit unveränderten Eigenschaften aus der neutralen Kaseinlösung oder aus der Milch gefällt. Metallsalze, wie Alaun, Zink- oder Kupfersulfat, fällen eine neutrale Kaseinlösung vollständig.

Spaltung des Kaseins. Beim Trocknen auf 100° C wird das Kasein nach LAQUEUR und SACKUR zersetzt und in zwei Körper gespalten. Der eine, von ihnen Kaseid genannt, ist in verdünnten Alkalien unlöslich, der andere, das Isokasein, ist darin löslich. Das Isokasein ist eine etwas stärkere Säure, hat andere Fällungsgrenzen und ein etwas geringeres Äquivalentgewicht als das Kasein.

Wirkung des Labenzymes. Dasjenige, was das Kasein am meisten charakterisiert, ist seine Eigenschaft, bei Gegenwart von einer hinreichend grossen Menge Kalksalz mit Lab zu gerinnen. In kalksalzfreier Lösung gerinnt das Kasein nicht mit Lab; aber es wird hierbei derart verändert, dass die Lösung nunmehr (selbst wenn das zugesetzte Enzym durch Erhitzen zerstört wird) bei Zusatz von Kalksalzen eine geronnene Masse von den Eigenschaften des Käses gibt. Die Einwirkung des Labenzymes, des Chymosins, auf das Kasein findet also auch bei Abwesenheit von Kalksalzen statt und die letzteren sind nur für die Gerinnung, d. h. für die Ausscheidung des Käses notwendig. Diese, zuerst vom Verf. festgestellten Tatsachen sind später wiederholt, namentlich von ARTHUS und PAGES und in letzter Zeit von FULD[1]) bestätigt und eingehend studiert worden.

Gerinnung mit Lab. Der bei der Gerinnung der Milch gebildete Käse enthält reichliche Mengen von Calciumphosphat. Nach SOXHLET und SÖLDNER sind trotzdem nur die löslichen Kalksalze von wesentlicher Bedeutung für die Gerinnung, während das Calciumphosphat bedeutungslos sein soll. Nach COURANT kann das Calciumkasein bei der Gerinnung, wenn Dicalciumphosphat in der Lösung enthalten ist, einen Teil desselben als Tricalciumphosphat mit niederreissen, wobei in dem Labserum Monocalciumphosphat in Lösung bleibt. Die Bedeutung der löslichen Kalksalze für die Labgerinnung ist indessen noch nicht ganz klar und die Ansichten hierüber divergieren noch etwas. Dasselbe gilt auch von dem chemischen Verlaufe bei der Labgerinnung. Wenn man mit reinen Lösungen von Kasein und möglichst reinem Lab arbeitet, findet man immer nach beendeter Gerinnung in dem Filtrate in sehr kleiner Menge einen Eiweisskörper, das Molkeneiweiss, welches andere Eigenschaften und einen niedrigeren Stickstoffgehalt, 13,2 p. c. N nach KÖSTER[2]), als das Kasein hat. Die Hauptmasse des Kaseins, angeblich bisweilen sogar mehr als 90 p. c. desselben, scheidet sich aber bei der Gerinnung als ein dem Kasein nahestehender Stoff, das Para-

[1]) Vergl. MALYs Jahresber. **2** u. **4**; ferner HAMMARSTEN: Zur Kenntnis des Kaseins etc. Nova Acta Reg. Soc. Scient. Upsal. 1877, Festschrift, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; ARTHUS et PAGÈS, Arch. de Physiol. (5) **2** und Mém. Soc. biol. **43**; FULD, HOFMEISTERs Beitr. **2** und Ergebnisse d. Physiol. Bd. **1**, Abt. 1, wo man eine sehr gute Literaturübersicht findet.

[2]) Vergl. MALYs Jahresber. **11**, S. 14.

kasein (oder Käse), aus. Dass hierbei eine Spaltung des Kaseins stattfindet, ist trotzdem aus mehreren Gründen nicht ohne weiteres anzunehmen. Das Parakasein[1]) wird von dem Labenzyme nicht weiter verändert und es hat nicht in demselben Grade wie das Kasein die Fähigkeit, das Calciumphosphat in Lösung zu halten[2]).

Bei der Verdauung des Kaseins mit Pepsinchlorwasserstoffsäure entsteht nach SALKOWSKI primär eine phosphorhaltige Albumose, aus welcher dann das Pseudonuklein abgespaltet wird. Die Menge des letzteren ist, wie die Untersuchungen von SALKOWSKI, HAHN, MORACZEWSKI und SEBELIEN[3]) gezeigt haben, eine sehr schwankende. Auch der Gehalt des so gewonnenen Pseudonukleins an Phosphor schwankt sehr. Nach SALKOWSKI ist die Menge des abgespaltenen Pseudonukleins von der Relation zwischen Kasein und Verdauungsflüssigkeit derart abhängig, dass sie mit steigenden Mengen Pepsinsalzsäure abnimmt. Bei Gegenwart von 500 Pepsinsalzsäure auf 1 g Kasein konnte SALKOWSKI eine vollständige Verdauung des Kaseins ohne irgend welchen Rückstand von Pseudonuklein erhalten. Verdauung des Kaseins.

Sowohl bei der Pepsin- wie bei der Trypsinverdauung spaltet sich ein mit anhaltender Verdauung zunehmender Teil des organisch gebundenen Phosphors als Orthophosphorsäure ab, während ein anderer Teil des Phosphors in organischer Bindung sowohl in den Albumosen wie in den echten Peptonen zurückbleibt (SALKOWSKI, BIFFI, ALEXANDER[4]).

Aus den peptischen Verdauungsprodukten des Kaseins, nach Abtrennung des Pseudonukleins, hat SALKOWSKI[5]) eine phosphorreiche Säure isoliert, die von ihm als eine Paranukleinsäure bezeichnet wurde. Diese in Wasser lösliche, in Alkohol unlösliche, linksdrehende Säure hatte folgende Zusammensetzung: C 42,51—42,96, H 6,97—7,09, N 13,25—13,55 und P 4,05—4,31 p. c. Die Säure unterschied sich aber von den Nukleinsäuren unter anderem dadurch, dass sie die Biuretprobe und eine schwache Xanthoproteinsäurereaktion gab. Ihre Reinheit vorausgesetzt, ist sie wohl also nicht als eine, den Nukleinsäuren vergleichbare Säure zu betrachten. Paranukleinsäure.

1) Man hat in neuerer Zeit vorgeschlagen, das gewöhnliche Kasein als Kaseinogen und den Käse als Kasein zu bezeichnen. Wenn auch ein solcher Vorschlag theoretisch berechtigt ist, so dürfte er jedoch in der Praxis zu einer sehr bedauerlichen Verwirrung führen. Aus diesem Grunde hat Verf. sich ihm nicht anschliessen können und er hat den Käse nach dem Vorgange von SCHULZE und RÖSE (Landwirtsch. Versuchsst. **31**) Parakasein genannt.

2) Unter neueren Arbeiten über die Milchgerinnung sind zu nennen diejenigen von HILLMANN, Milchzeitung **25**; BENJAMIN, VIRCHOWs Arch. **145** und LÖRCHER, PFLÜGERs Arch. **69**; FULD l. c.

3) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**; SALKOWSKI u. HAHN, PFLÜGERs Arch. **59**; SALKOWSKI, ebenda **63**; v. MORACZEWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; SEBELIEN, ebenda **20**.

4) SALKOWSKI l. c.; BIFFI, VIRCHOWs Arch. **152**; ALEXANDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

5) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**.

Die Darstellung des Kaseins kann in folgender Weise geschehen. Die Milch wird mit 4 Vol. Wasser verdünnt und das Gemenge mit Essigsäure zu 0,75 bis 1 p. m. versetzt. Das hierbei sich ausscheidende Kasein wird durch wiederholtes Auflösen in Wasser mit Hilfe von möglichst wenig Alkali, Filtration, Ausfällung mit Essigsäure und gründliches Auswaschen mit Wasser gereinigt. Die Hauptmasse des Milchfettes wird bei der ersten Filtration von dem Filtrum zurückgehalten, und die das Kasein verunreinigenden Spuren von Fett werden zuletzt durch Alkohol-Ätherbehandlung entfernt.

Darstellung des Kaseins

Laktoglobulin stellte SEBELIEN aus der Kuhmilch durch Sättigung derselben mit Kochsalz in Substanz (wobei das Kasein ausgefällt wird) und Sättigung des Filtrates mit Magnesiumsulfat dar. Soweit es bisher untersucht worden ist, hat es die Eigenschaften des Serumglobulins; das von TIEMANN [1]) aus Kolostrum isolierte Globulin hatte indessen einen wesentlich niedrigeren Kohlenstoffgehalt 49,83 p. c.

Laktoglobulin.

Laktalbumin ist ebenfalls zuerst von SEBELIEN aus der Milch in reinem Zustande dargestellt worden. Seine Zusammensetzung ist nach SEBELIEN folgende: C 52,19, H 7,18, N 15,77, S 1,73, O 23,13 p. c. Das Laktalbumin hat die Eigenschaften der Albumine und es kristallisiert nach WICHMANN [2]) in ähnlicher Form wie das Serum- oder Ovalbumin. Es gerinnt je nach der Konzentration und dem Salzgehalte bei + 72 bis + 84° C. Es steht dem Serumalbumin nahe, unterscheidet sich aber von ihm durch eine bedeutend niedrigere spez. Drehung $(\alpha)D = -37^{0}$.

Laktalbumin.

Das Prinzip für die Darstellung des Laktalbumins ist dasselbe wie für die Darstellung des Serumalbumins aus dem Serum. Das Kasein und das Globulin scheidet man mit $MgSO_4$ in Substanz aus und behandelt dann das Filtrat wie oben (S. 153) angegeben.

Darstellung des Laktalbumins.

Das Vorkommen von *Albumosen* und *Peptonen* in der Milch ist nicht bewiesen. Dagegen entstehen solche Stoffe leicht als Laborationsprodukte aus den anderen Eiweissstoffen der Milch. Ein solches Laborationsprodukt ist das *Laktoprotein* von MILLON und COMAILLE, ein Gemenge von wenig Kasein mit verändertem Albumin und durch die chemischen Operationen entstandener Albumose [3]). Bezüglich des *Opalisins* vergl. man die Menschenmilch.

Andere Eiweissstoffe.

Die Milch enthält ferner, wie SIEGFRIED [4]) gefunden hat, ein der Phosphorfleischsäure verwandtes *Nuklcon*, welches als Spaltungsprodukte Gärungsmilchsäure (statt Paramilchsäure) und eine besondere Fleischsäure, die *Orylsäure* (statt der Muskelfleischsäure) gibt. Die Milchphosphorfleischsäure kann als Eisenverbindung aus der von Kasein und koagulablem Eiweiss wie auch von Erdphosphaten befreiten Milch ausgefällt werden.

Milchnukleon.

Die Milch enthält auch *Enzyme* verschiedener Art. Als solche sind zu nennen Katalase, Oxydasen und Peroxydasen, welche jedoch in den verschiedenen Milchsorten in verschiedener Menge vorkommen. So soll z. B. die Frauenmilch keine oder fast keine Oxydasen und Peroxydasen enthalten, während sie dagegen reicher an Katalase als die Kuhmilch sein soll. Ein

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.
2) SEBELIEN, ebenda 9; WICHMANN, ebenda 27.
3) Vergl. HAMMARSTEN, MALYs Jahresber. 6, S. 13.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 21 u. 22.

saccharifizierendes Enzym scheint in der Frauenmilch vorzukommen, fehlt aber in der Kuhmilch. Eine Lipase, welche wenigstens auf Monobutyrin wirkt, soll sowohl in der Kuh- wie in der Frauenmilch vorkommen. Sowohl in den nun genannten zwei Milchsorten wie in einigen anderen fanden BABCOCK und RUSSEL[1]) ein proteolytisches, von ihnen Galaktase genanntes Enzym, welches dem Trypsin nahe steht, von ihm aber unter anderem dadurch sich unterscheidet, dass es in der Milch, selbst in den früheren Digestionsstadien, Ammoniak entwickelt. Enzyme.

Milchzucker, Laktose $C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$. Dieser Zucker kann unter Aufnahme von Wasser in zwei Glukosen — *Dextrose* und *Galaktose* — sich spalten. Bei der Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gibt er ausser anderen organischen Säuren Schleimsäure. Bei stärkerer Einwirkung von Säuren entsteht neben Ameisensäure und Häminsubstanzen Lävulinsäure. Durch Alkalieinwirkung können unter anderen Produkten Milchsäure und Pyrokatechin entstehen. Milchzucker.

Milchzucker kommt in der Regel nur in der Milch vor, doch hat man ihn auch im Harne der Wöchnerinnen bei Milchstauung wie auch im Harne nach Einnahme grösserer Mengen dieses Zuckers gefunden.

Der Milchzucker, von dem nach TANRET[2]) drei Modifikationen vorkommen, kommt gewöhnlich als farblose, rhombische Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, welches bei langsamem Erhitzen auf 100° C, leichter bei 130—140° C entweicht, vor. Bei 170—180° C geht er in eine braune, amorphe Masse, Laktokaramel, $C_6H_{10}O_5$, über. Kocht man eine Milchzuckerlösung rasch ein, so scheidet sich wasserfreier Milchzucker aus. Der gewöhnliche Milchzucker löst sich in sechs Teilen kaltem und in 2,5 Teilen siedendem Wasser; er schmeckt nur schwach süss. In Äther oder in absolutem Alkohol löst er sich nicht. Die Lösungen sind dextrogyr. Das Drehungsvermögen, welches durch Erhitzen der Lösung auf 100° C konstant wird, ist: $(\alpha)D = + 52{,}5^0$. Der Milchzucker verbindet sich mit Basen; die Alkaliverbindung ist unlöslich in Alkohol. Eigenschaften des Milchzuckers.

Von reiner Hefe wird Milckzucker nicht in Gärung versetzt. Mit gewissen Schizomyceten geht er dagegen in Alkoholgärung über, und hierbei wird nach E. FISCHER[3]) der Milchzucker erst durch ein in der Hefe vorhandenes Enzym, eine *Laktase*, in Glukose und Galaktose gespalten. Auf der Alkoholgärung des Milchzuckers gründet sich die Bereitung von Milchbranntwein, „*Kumys*" aus Stutenmilch und „*Kefir*" aus Kuhmilch. Hierbei sind indessen auch andere Mikroorganismen beteiligt, die eine Milchsäuregärung des Zuckers bewirken. Gärung des Milchzuckers.

Der Milchzucker verhält sich den Traubenzuckerreaktionen (der MOOREschen, der TROMMERschen oder RUBNERschen Reaktion und der Wismutprobe)

[1]) Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. (II) 6 und MALYS Jahresber. 31. Vergl. auch JOLLES, Zeitschr. f. Biologie 45 und namentlich RAUDNITZ, Ergebnisse d. Physiol. 2, Abt. 1.
[2]) Bull. Soc. chim. (3) 13.
[3]) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 27.

gegenüber positiv. Er reduziert auch Quecksilberoxyd in alkalischer Lösung. Nach dem Erwärmen mit essigsaurem Phenylhydrazin gibt er beim Erkalten eine gelbe, kristallisierende Fällung von Phenyllaktosazon $C_{24}H_{32}N_4O_9$. Von dem Rohrzucker unterscheidet er sich durch positives Verhalten zu der MOOREschen Probe, der Kupfer- und der Wismutprobe, wie auch dadurch, dass er beim Erhitzen mit entwässerter Oxalsäure auf 100° C sich nicht schwärzt. Von Traubenzucker und Maltose unterscheidet er sich durch andere Löslichkeit und Kristallform, besonders aber dadurch, dass er mit Hefe nicht vergärt und mit Salpetersäure Schleimsäure gibt.

Reaktionen.

Durch das mit essigsaurem Phenylhydrazin erhaltene, bei 200° C schmelzende Osazon, von dem 0,2 gm in 4 ccm Pyridin und 6 ccm absolutem Alkohol gelöst in 10 cm langer Schicht optisch inaktiv sind (NEUBERG)[1], unterscheidet sich dieses Osazon von anderen solchen.

Osazon.

Zur Darstellung des Milchzuckers benutzt man die als Nebenprodukt bei der Käsebereitung erhaltenen süssen Molken. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation in der Hitze und das Filtrat verdunstet man zum Sirup. Die nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle kristallisiert man, nach Entfärbung mit Tierkohle, aus Wasser um. Aus käuflichem Milchzucker kann man durch wiederholtes Umkristallisieren ein reines Präparat erhalten. Die quantitative Bestimmung des Milchzuckers kann teils mit dem Polaristrobometer und teils durch Titration mit FEHLINGs Flüssigkeit geschehen. 10 ccm der FEHLINGschen Lösung entsprechen 0,0676 g Milchzucker in 0,5—1,5 prozentiger Lösung bei 6 Minuten langem Kochen (bezüglich der Reagenslösung und der Titration auf Zucker man vergl. Kapitel 15).

Darstellung des Milchzuckers.

RITTHAUSEN hat in der Milch ein anderes, in Wasser lösliches, nicht kristallisierendes Kohlehydrat gefunden, welches zwar direkt schwach reduzierend wirkt, nach dem Sieden mit einer Säure aber eine grössere Reduktionsfähigkeit erlangt. Von LANDWEHR wird es als tierisches Gummi, von BÉCHAMP[2]) als Dextrin betrachtet.

Die *Mineralstoffe* der Milch sollen im Zusammenhang mit der quantitativen Zusammensetzung abgehandelt werden.

Die Methoden zur quantitativen Analyse der Milch sind sehr zahlreich und da sie hier nicht alle abgehandelt werden können, werden hier nur die Hauptzüge einiger der zuverlässigsten und am meisten geübten Methoden angegeben.

Zur Bestimmung der *festen Stoffe* mischt man die genau abgewogene Menge Milch mit einer ebenfalls gewogenen Menge ausgeglühten Quarzsandes, feinen Glaspulvers oder Asbests. Das Eintrocknen der Milch geschieht zuerst im Wasserbade und dann in einem Kohlensäure- oder Wasserstoffstrome bei nicht über 100° C.

Bestimmung der festen stoffe.

Zur Bestimmung der *Mineralstoffe* äschert man die Milch unter Beobachtung der in den Handbüchern angegebenen Kautelen ein. Die für die Phosphorsäure erhaltenen Zahlen werden jedoch durch die Verbrennung der phosphorhaltigen Stoffe, des Kaseins und Lecithins, dabei unrichtig. Man muss deshalb nach SÖLDNER von der gesamten Phosphorsäuremenge der Kuhmilch rund 25 p.c.

Bestimmung der Mineralstoffe.

1) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32**.

2) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**; LANDWEHR, Fussnote 4, S. 52; BÉCHAMP, Bull. soc. chim. (3) **6**.

abziehen. Ein Gehalt der Asche an Sulfat rührt ebenfalls von dem Einäschern (Verbrennung des Eiweisses) her.

Zur Bestimmung des *Gesamteiweisses* kann man die Methode RITTHAUSENS, die Milch mit Kupfersulfat zu fällen, nach der von J. MUNK[1]) angegebenen Modifikation verwenden. MUNK fällt sämtliches Eiweiss mittelst aufgeschlemmten Kupferoxydhydrates in der Siedehitze aus und bestimmt den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL. Diese Modifikation gibt genaue Resultate. Methode von Ritthausen und Munk.

Die alte Methode von PULS und STENBERG, nach welcher mit Alkohol gefällt wurde, ist zu umständlich und zudem nicht hinreichend zuverlässig. Eine sehr gute Methode ist dagegen die von SEBELIEN. Man verdünnt 3—4 g Milch mit einigen Vol. Wasser, setzt ein wenig Kochsalzlösung zu und fällt mit Gerbsäure im Überschuss. Der Niederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen und endlich der Gehalt desselben an Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt. Die gefundene Stickstoffmenge mit 6,37 multipliziert (Kasein und Laktalbumin enthalten beide 15,7 p. c. Stickstoff) gibt die Gesamtmenge der Eiweissstoffe an. Diese leicht ausführbare Methode gibt sehr gute Resultate. J. MUNK hat die Zuverlässigkeit derselben auch für die Analyse von Frauenmilch dargetan. In diesem Falle multipliziert man den gefundenen Eiweiss-N mit 6,34. G. SIMON[2]) hat ebenfalls gefunden, dass die Fällung mit Gerbsäure, und ebenso mit Phosphorwolframsäure, das einfachste und sicherste Verfahren ist. Gegen diese Methode, wie auch gegen die übrigen Methoden zur Ausfällung der Proteinstoffe, lässt sich einwenden, dass vielleicht auch andere Stoffe (Extraktivstoffe) mit niedergerissen werden (CAMERER und SÖLDNER)[3]). Inwieweit dies der Fall ist, bleibt aber vorläufig unentschieden. Methode von Sebelien.

Ein Teil des Stickstoffes in der Milch kommt als Extraktivstoffe vor, und dieser Stickstoff wird als Differenz zwischen dem Gesamtstickstoffe und dem Proteinstickstoffe berechnet. Nach den Analysen von J. MUNK entfallen von dem gesamten Stickstoff der Kuhmilch knapp $^1/_{16}$ und von dem der Frauenmilch $^1/_{11}$ auf den Extraktivstickstoff. CAMERER und SÖLDNER bestimmten in dem Filtrate von dem Eiweissgerbsäureniederschlage teils den Stickstoff nach KJELDAHL und teils nach HÜFNER (mit Bromlauge). In dieser Weise fanden sie in 100 gm Kuhmilch 18 mgm Stickstoff nach HÜFNER (Harnstoff etc.). Stickstoff der Milch.

Zur getrennten Bestimmung des *Kaseins* und *Albumins* kann man das zuerst von HOPPE-SEYLER und TOLMATSCHEFF[4]) geübte Verfahren, das Kasein mit Magnesiumsulfat auszufällen, verwenden. Nach SEBELIEN verdünnt man erst die Milch mit einigen Vol. gesättigter Magnesiumsulfatlösung, sättigt dann mit dem Salze in Substanz, filtriert und wäscht den Niederschlag mit gesättigter Magnesiumsulfatlösung aus. In dem Niederschlage bestimmt man den Stickstoff nach KJELDAHL und erfährt durch Multiplikation mit 6,37 die Kaseinmenge (+ Globulin). Die Menge des Laktalbumins kann als Differenz zwischen Kasein und Gesamteiweiss berechnet werden. Man kann aber auch das Laktalbumin in dem von dem Kaseinniederschlage getrennten, mit Wasser verdünnten, magnesiumsulfathaltigen Filtrate mit Gerbsäure fällen, den Stickstoffgehalt des Niederschlages nach KJELDAHL bestimmen und die gefundene Zahl mit 6,37 multiplizieren. Gesonderte Bestimmung von Kasein und Albumin

Zur Trennung des Kaseins von dem übrigen Eiweisse benutzt SCHLOSS-

1) RITTHAUSEN, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **15**; J. MUNK, VIRCHOWS Arch. **134**.

2) PULS, PFLÜGERS Arch. **13**; STENBERG, vergl. MALYS Jahresber. **7**, S. 169; SEBELIEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; SIMON, ebenda **33**.

3) Zeitschr. f. Biologie **33** u. **36**.

4) HOPPE-SEYLER, Med. chem. Untersuch., Hft. 2.

MANN[1]) eine Alaunlösung, von der nur das Kasein gefällt wird. Aus dem Filtrate fällt man Globulin und Albumin mit Gerbsäure. Die Niederschläge werden zur Stickstoffbestimmung nach KJELDAHL verwendet. Dieses Verfahren ist neuerdings von SIMON geprüft und empfohlen worden.

Bestimmung des Fettes.

Das *Fett* kann man gewichtsanalytisch, durch erschöpfende Extraktion der eingetrockneten Milch mit Äther, Verdunsten des Äthers aus dem Extrakte und Wägung des Rückstandes bestimmen. Auf aräometrischem Wege kann die Menge des Fettes durch Alkalizusatz zu der Milch, Schütteln mit Äther und Bestimmung des spez. Gewichtes der Ätherfettlösung mit dem Apparate von SOXHLET bestimmt werden. Zur Ausführung von Fettbestimmungen in grösserem Massstabe eignet sich vorzüglich der Laktokrit von DE LAVAL. Man mischt die Milch mit dem gleichen Volumen eines Gemenges von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure, wärmt im Wasserbade 7—8 Minuten und zentrifugiert dann die Mischung in gradierten Röhren bei + 50° C. Die Höhe der Fettschicht gibt den Fettgehalt an. Die zahlreichen, sehr genauen Analysen von NILSON[2]) haben gezeigt, dass die für niedere Fettmengen — unter 1,5 p. c. — früher nötigen Korrektionen überflüssig werden und dass diese Methode ausgezeichnete Resultate gibt, wenn man statt des obengenannten Gemenges von Eisessig und Schwefelsäure eine mit 5 p. c. Chlorwasserstoffsäure versetzte Milchsäure verwendet. Es gibt übrigens zahlreiche andere Methoden zur Bestimmung des Milchfettes, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Bestimmung des Milchzuckers.

Zur Bestimmung des *Milchzuckers* entfernt man zuerst das Eiweiss. Zu dem Ende fällt man entweder mit Alkohol, welcher dann aus dem Filtrate durch Verdunstung entfernt wird, oder man verdünnt mit Wasser, scheidet das Kasein durch Zusatz von wenig Säure aus und entfernt das Laktalbumin durch Koagulation in der Siedehitze. In dem Filtrate bestimmt man dann den Zucker durch Titration mit FEHLINGS oder KNAPPS Flüssigkeit (vergl. Kap. 15 Zucker im Harne). Das Prinzip der Titrierung ist dasselbe wie für die Zuckertitrierung im Harne. 10 ccm der FEHLINGschen Flüssigkeit entsprechen 0,0676 g Milchzucker. Von der KNAPPschen Flüssigkeit entsprechen 10 ccm 0,0311 bis 0,0310 g Milchzucker, wenn die zuckerhaltige Flüssigkeit etwa ½—1 p. c. Zucker enthält. Bezüglich der Ausführung der Titrierung muss auf ausführlichere Handbücher und auf das Kapitel 15 hingewiesen werden.

Zuckerbestimmung.

Anstatt dieser volumetrischen Bestimmung kann man auch die Bestimmungsmethode von ALLIHN, die polarimetrische Untersuchung oder die anderen, in ausführlicheren Handbüchern für die Bestimmung des Zuckers angegebenen Methoden benutzen. Für die Berechnung der Analysen ist es, wie CAMERER und SÖLDNER hervorheben, von Wichtigkeit sich zu erinnern, dass man bei der Bestimmung der festen Stoffe den Milchzucker in dem Rückstande wasserfrei erhält. Es sind übrigens viele andere Methoden zur Bestimmung des Milchzuckers vorgeschlagen und empfohlen worden.

Die *quantitative Zusammensetzung* der Kuhmilch kann selbstverständlich nicht unbedeutenden Schwankungen unterliegen. Im Mittel enthält die Kuhmilch jedoch nach KÖNIG[3]) in 1000 Teilen:

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.
2) Vergl. MALYS Jahresber. 21.
3) Chemie der menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl.

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin	Fett	Zucker	Salze
871,7	128,3	30,2	5,3	36,9	48,8	7,1
		35,5				

Die Menge der *Mineralstoffe* in 1000 Teilen Kuhmilch war in SÖLDNERS Analysen folgende: K_2O 1,72; Na_2O 0,51; CaO 1,98; MgO 0,20; P_2O_5 1,82 (nach Korrektion für das Pseudonuklein); Cl 0,98 g. BUNGE[1]) fand 0,0035 g Fe_2O_3. Nach SÖLDNER finden sich K, Na und Cl in derselben Menge in der ganzen Milch wie in dem Milchserum. Von der Gesamtphosphorsäure sind 36—56 p. c. und von dem Kalk 53—72 p. c. nicht einfach in der Flüssigkeit gelöst. Ein Teil dieses Kalkes ist an Kasein gebunden; der Rest findet sich an Phosphorsäure gebunden als ein Gemenge von Di- und Tricalciumphosphat, welches von dem Kasein gelöst oder suspendiert gehalten wird. In dem Milchserum überwiegen die Basen über die Mineralsäuren. Der Überschuss der ersteren ist an organische Säuren, welche einer Menge von 2,5 p. m. Zitronensäure entsprechen (SÖLDNER), gebunden. **Menge der Mineralstoffe.**

Die *Gase* der Milch bestehen hauptsächlich aus CO_2 nebst ein wenig N und Spuren von O. PFLÜGER[2]) fand 10 Vol. p. c. CO_2 und 0,6 Vol. p. c. N, bei 0° C und 760 mm Hg-druck berechnet. **Die Milchgase.**

Die Schwankungen der Zusammensetzung rühren von mehreren Umständen her.

Das **Kolostrum** oder die Milch, welche vor dem Kalben und in den nächsten Tagen nach demselben abgesondert wird, ist gelblich, bisweilen alkalisch aber oft auch sauer, von höherem spez. Gewicht, 1,046—1,080, und einem grösseren Gehalte an festen Stoffen als gewöhnliche Milch. Nebst Fettkügelchen enthält das Kolostrum zahlreiche Kolostrumkörperchen — kernhaltige, granulierte Zellen von 0,05—0,025 mm Durchmesser mit zahlreichen Fettkörnchen und Fettkügelchen. Das Fett des Kolostrums hat einen etwas höheren Schmelzpunkt und ist ärmer an flüchtigen Fettsäuren als das Fett der gewöhnlichen Milch (NILSON)[3]). Der Gehalt an Cholesterin und Lecithin ist regelmässig grösser. Der augenfälligste Unterschied von gewöhnlicher Milch liegt jedoch darin, dass das Kolostrum wegen seines absolut und relativ grösseren Gehaltes an Globulin und Albumin beim Erhitzen zum Sieden gerinnt[4]). Die Zusammensetzung des Kolostrums ist sehr schwankend. Als Mittel gibt KÖNIG folgende Zahlen für 1000 Teile an: **Kolostrum.**

Wasser	Feste Stoffe	Kasein	Albumin u. Globulin	Fett	Zucker	Salze
746,7	253,3	40,4	136,0	35,9	26,7	15,6

Die Frage von dem Einfluss der Nahrung auf die Zusammensetzung der Milch soll im Zusammenhange mit der Frage von dem Chemismus der Milchsekretion abgehandelt werden.

1) Zeitschr. f. Biologie **10**.
2) PFLÜGERS Arch. **2**.
3) NILSON l. c.
4) Vergl. SEBELIEN, MALY Jahresber. **18** und TIEMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**. Vergl. ferner G. SIMON, ebenda **33**.

Im nächsten Anschluss an die Zusammensetzung der Milch werden Mittelzahlen für die abgerahmte Milch und einige andere Milchpräparate hier angeführt.

	Wasser	Eiweiss	Fett	Zucker	Milchsäure	Salze
Abgerahmte Milch . .	906,6	31,1	7,4	47,5	—	7,4
Rahm	655,1	36,1	267,5	35,2	—	6,1
Buttermilch	902,7	40,6	9,3	37,3	3,4	6,7
Molken	932,4	8,5	2,3	47,0	3,3	6,5

Kumys und Kefir.

Kumys und Kefir erhält man, wie oben erwähnt, durch Alkohol- und Milchsäuregärung des Milchzuckers, im ersteren Falle aus Stutenmilch, im letzteren aus Kuhmilch. Es werden dabei reichliche Mengen Kohlensäure gebildet, und die Eiweisskörper der Milch sollen dabei angeblich teilweise in Albumosen und Peptone übergehen, wodurch die Verdaulichkeit erhöht werden soll. Der Gehalt an Milchsäure in diesen Präparaten kann etwa 10—20 p. m. betragen. Der Gehalt an Alkohol schwankt recht bedeutend, von 10—35 p. m.

Ziegenmilch und Schafmilch.

Milch anderer Tierarten. Die Ziegenmilch hat eine mehr gelbliche Farbe und einen anderen, mehr spezifischen Geruch als die Kuhmilch. Die mit Säure oder Lab erhaltenen Gerinnsel sollen fester und härter als die der Kuhmilch sein. Die Schafmilch steht der Ziegenmilch nahe, hat aber ein höheres spez. Gewicht und einen grösseren Gehalt an festen Stoffen.

Stuten- und Eselinnenmilch.

Die Stutenmilch reagiert alkalisch und enthält angeblich ein Kasein, welches von Säure nicht in Klümpchen oder festeren Massen, sondern wie das Kasein der Frauenmilch als feine Flöckchen gefällt werden soll. Von Lab soll dieses Kasein nur unvollständig koaguliert werden und es ähnelt übrigens auch in anderer Hinsicht sehr dem Kasein der Menschenmilch. Nach BIEL[1]) soll indessen das Kasein der Kuh- und der Stutenmilch dasselbe sein, und das in gewisser Hinsicht verschiedene Verhalten der zwei Milchsorten soll nur durch einen verschiedenen Salzgehalt und eine verschiedene Relation zwischen Kasein und Albumin bedingt sein. Die Eselinnenmilch soll älteren Angaben zufolge der Menschenmilch ähnlich sein; nach SCHLOSSMANN ist sie indessen bedeutend ärmer an Fett. Zu ähnlichen Resultaten führten auch die Untersuchungen von ELLENBERGER, der ebenfalls eine grosse Ähnlichkeit zwischen Eselin- und Frauenmilch fand. Der mittlere Gehalt an Eiweiss war 15 p. m. mit 5,3 p. m. Albumin und 9,4 p. m. Kasein. Letzteres soll, wie dasjenige der Frauenmilch, bei der Pepsinverdauung angeblich kein Pseudonuklein geben. Der Gehalt an Nukleon war etwa derselbe wie in Frauenmilch. Der Gehalt an Fett war 15 und derjenige an Zucker 50 bis 60 p. m. Die Renntiermilch zeichnet sich nach WERENSKIOLD[2]) durch seinen grossen Gehalt an Fett, 144,6 bis 197,3 p. m., und an Kasein 80,6—86,9 p. m. aus.

Milch der Fleischfresser.

Die Milch der Fleischfresser, der Hündinnen und Katzen, soll sauer reagieren und sehr reich an festen Stoffen sein. Die Zusammensetzung der Milch dieser Tiere schwankt jedoch mit der Zusammensetzung der Nahrung sehr.

Zusammensetzung der Milch verschiedener Tierarten.

Um die Zusammensetzung der Milch einiger Tiere näher zu beleuchten, werden hier einige, zum Teil den Zusammenstellungen KÖNIGs entlehnte Zahlen mitgeteilt. Da die Milch jeder Tierart eine wechselnde Zusammensetzung haben kann und da verschiedene Autoren abweichende Zahlen erhalten haben, sind indessen diese Zahlen mehr als Beispiele wie als allgemeingültige Ausdrücke für die Zusammensetzung der verschiedenen Milchsorten zu betrachten[3]).

Milch von	Wasser	Feste Stoffe	Eiweiss	Fett	Zucker	Salze
Hund . . .	754,4	245,6	99,1	95,7	31,9	7,3
Katze . . .	816,3	183,7	90,8	33,3	49,1	5,8
Ziege . . .	869,1	130,9	36,9	40,9	44,5	8,6
Schaf . . .	835,0	165,0	57,4	61,4	39,6	6,6
Kuh . . .	871,7	128,3	35,5	36,9	48,8	7,1
Pferd . . .	900,6	99,4	18,9	10,9	66,5	3,1
Esel . . .	900,0	100,0	21,0	13,0	63,0	3,0
Schwein . .	823,7	167,3	60,9	64,4	40,4	10,6
Elefant . . .	678,5	321,5	30,9	195,7	88,4	6,5
Delphin . .	486,7	513,3		437,6		4,6

1) Studien über die Eiweissstoffe des Kumys und Kefirs, St. Petersburg 1886 (RICKER).

2) SCHLOSSMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**; ELLENBERGER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899 u. 1902; WERENSKIOLD, MALYs Jahresber. **25**.

3) Ausführlicheres über die Milch verschiedener Tiere findet man bei PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; ABDERHALDEN, ebenda **27**.

Menschenmilch.

Die Frauenmilch reagiert amphoter. Nach COURANT reagiert sie relativ stärker alkalisch als die Kuhmilch, zeigt aber dieser gegenüber einen niedrigeren absoluten Grad sowohl der Alkalescenz wie der Acidität. COURANT fand für die Zeit zwischen dem 10. Tage und 14. Monate nach der Entbindung in der Milch ziemlich konstante Zahlen, die sowohl für die Alkalescenz wie für die Acidität nur wenig niedriger als im Wochenbett waren. 100 ccm Milch reagierten als Mittel alkalisch wie 10,8 ccm $\frac{N}{10}$ Lauge und ebenso sauer wie 3,6 ccm $\frac{N}{10}$ Säure. Die Relation zwischen Alkalescenz und Acidität war also in der Frauenmilch gleich 3 : 1, in der Kuhmilch dagegen gleich 2,1 : 1. Reaktion.

Die Frauenmilch soll ferner eine geringere Menge von Fettkügelchen als die Kuhmilch enthalten, wogegen jene in der Frauenmilch grösser sein sollen, Das spez. Gewicht der Frauenmilch schwankt zwischen 1026 und 1036, meistens jedoch zwischen 1028 und 1034. Bei gut genährten Frauen findet man übrigens die höchsten, bei schlecht ernährten dagegen die niedrigsten Werte. Der Gefrierpunkt ist im Mittel 0,589^0 und die molekulare Konzentration 0,318.

Das Fett der Frauenmilch ist von RUPPEL untersucht worden. Es stellt eine gelblich weisse, der Kuhbutter ähnliche Masse dar, deren spez. Gewicht bei + 15^0 C 0,966 betrug. Der Schmelzpunkt lag bei 34,0^0 und der Erstarrungspunkt bei 20,2^0 C. Aus dem Fette konnten folgende Fettsäuren in Substanz dargestellt werden, nämlich Buttersäure, Kapronsäure, Kaprinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure und Ölsäure. Das Fett der Frauenmilch ist nach RUPPEL und nach LAVES[1]) verhältnismässig arm an flüchtigen Säuren. Die nicht flüchtigen bestehen fast zur Hälfte aus Ölsäure, während unter den festen Fettsäuren die Myristin- und Palmitinsäure der Stearinsäure gegenüber vorherrschen. Fett.

Der wesentlichste qualitative Unterschied zwischen Frauenmilch und Kuhmilch betrifft, wie es scheint, das Eiweiss oder näher bestimmt das *Kasein*. Eine Menge von älteren und jüngeren Forschern[2]) haben hervorgehoben, dass das Kasein der Frauenmilch andere Eigenschaften als das Kasein der Kuhmilch hat. Die wesentlichsten Unterschiede sind folgende. Das Frauenmilchkasein ist schwieriger mit Säuren oder Salzen auszufällen; es gerinnt nicht regelmässig in der Milch nach Labzusatz; es kann freilich von Magensaft gefällt werden, löst sich aber leicht vollständig in einem Überschusse davon; der durch Säure erzeugte Kaseinniederschlag löst sich leichter in überschüssiger Säure, und endlich stellen die aus Frauenmilchkasein bestehenden Gerinnsel nicht so grosse und derbe Massen wie die aus Kuhkasein dar, sondern sind mehr locker und Frauen- und Kuhmilchkasein.

1) RUPPEL, Zeitschr. f. Biologie **31**; LAVES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

2) Vergl. hierüber BIEDERT, Untersuchungen über die chemischen Unterschiede der Menschen- und Kuhmilch, Stuttgart 1884; LANGGAARD, VIRCHOWS Arch. **65** und MAKRIS, Studien über die Eiweisskörper der Frauen- und Kuhmilch, Inaug.-Dissert., Strassburg 1876.

feinflockig. Diesem letztgenannten Umstande misst man eine grosse Bedeutung bei, indem man hierdurch die allgemein angenommene leichtere Verdaulichkeit des Frauenmilchkaseins erklären will. Wie es mit dieser ungleichen Verdaulichkeit des Kuhmilch- und des Frauenmilchkaseins sich verhält, ist indessen nicht klar, denn die Ausnutzung des ersteren scheint im normalen Säuglingsdarm ebenso gut wie die des Frauenmilchkaseins zu sein (P. MÜLLER, RUBNER und HEUBNER[1]).

Die Frage, inwieweit die oben genannten Unterschiede von einer bestimmten Verschiedenheit der zwei Kaseine oder nur von einer ungleichen Relation zwischen Kasein und Salzen in den zwei Milchsorten, bezw. von anderen Umständen herrühren, ist übrigens noch nicht erledigt worden. Nach SZONTAGH und nach WRÓBLEWSKY soll das Kasein der Menschenmilch bei der Pepsinverdauung kein Pseudonuklein liefern und demnach kein Nukleoalbumin sein. Nach dem letztgenannten hat es auch eine andere Zusammensetzung, nämlich: C 52,24; H 7,32; N 14,97; P 0,68; S 1,117 p. c. Nach KOBRAK[2]) dagegen liefert das Frauenmilchkasein etwas Pseudonuklein, und durch wiederholtes Auflösen in Alkali und Ausfällen mit einer Säure wird es dem Kuhmilchkasein mehr und mehr ähnlich. Er findet es deshalb wahrscheinlich, dass das Frauenmilchkasein eine Verbindung zwischen einem Nukleoalbumin und einem basischen Eiweissstoffe ist.

Frauen- und Kuhmilchkasein.

Neben dem Kasein enthält die Frauenmilch auch Laktalbumin und eine andere, sehr schwefelreiche (4,7 p. c.) und verhältnismässig kohlenstoffarme Proteinsubstanz, welche WRÓBLEWSKY *Opalisin* nennt. Die Angaben über das Vorkommen von Albumosen oder Peptonen sind hier, wie in so vielen anderen Fällen, streitig; ein sicherer Nachweis von solchen in der frischen Milch ist indessen noch nicht geliefert worden.

Die quantitative Zusammensetzung der Frauenmilch ist, selbst wenn man von denjenigen Differenzen absieht, welche von der Unvollkommenheit der angewendeten analytischen Methoden herrühren, recht schwankend. Durch die neueren Analysen, von denen einige, wie die von PFEIFFER, ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER[3]), an einer grossen Anzahl von Milchproben angestellt wurden, ist es indessen sicher festgestellt worden, dass die Frauenmilch wesentlich ärmer an Eiweiss, aber reicher an Zucker als die Kuhmilch ist. Die Menge des Eiweisses schwankt gewöhnlich zwischen 10—20 p. m., beträgt oft nur 15—17 p. m.

Quantitative Zusammensetzung.

1) MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie **39**; RUBNER u. HEUBNER, ebenda **37**.

2) SZONTAGH, MALYS Jahresber. **22**; WRÓBLEWSKY, Beiträge zur Kenntnis des Frauenkaseins, Inaug.-Diss. Bern 1894 und „Ein neuer eiweissartiger Bestandteil der Milch", Anzeiger der Akad. d. Wiss. in Krakau 1898; KOBRAK, PFLÜGERS Arch. **80**.

3) PFEIFFER, Jahrb. f. Kinderheilkunde **20**, auch MALYS Jahresber. **13**; V. ADRIANCE and J. ADRIANCE, a chemical report etc., Archives of Pediatrics 1897, New-York; CAMERER und SÖLDNER, Zeitschr. f. Biologie **33** u. **36**. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Frauenmilch vergleiche man ferner: BIEL, MALYS Jahresber. **4**; CHRISTENN, ebenda **7**; MENDES DE LEON, ebenda **12**; GERBER, Bull. soc. chim. **23**; TOLMATSCHEFF, HOPPE-SEYLERS med. chem. Untersuch., Hft. 2.

oder darunter, ist aber von der Dauer der Laktation abhängig (s. unten). Die Menge des Fettes schwankt ebenfalls bedeutend, beträgt aber gewöhnlichenfalls 30—40 p. m. Der Gehalt an Zucker dürfte kaum unter 50 p. m. herabgehen, kann aber bis gegen 80 p. m. betragen. Als Mittel dürfte er zu etwa 60 p. m. angeschlagen werden können, wobei indessen zu beachten ist, dass auch die Milchzuckermenge von der Laktation abhängig ist, indem sie mit der Dauer derselben ansteigt. Die Menge der Mineralstoffe schwankt zwischen 2 und 4 p. m.

Zusammensetzung der Frauenmilch.

Als wesentlichste Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch sind in quantitativer Hinsicht folgende hervorzuheben. Die Menge des Kaseins ist nicht nur absolut sondern auch relativ — im Verhältnis zu der Menge des Albumins — kleiner in der Frauenmilch als in der Kuhmilch, wogegen letztere ärmer an Milchzucker ist. Die Frauenmilch ist reicher an Lecithin, wenigstens im Verhältnis zu dem Eiweissgehalte. BUROW fand in der Kuhmilch 0,49—0,58 und in der Frauenmilch 0,58 p. m. Lecithin, was, in Proz. der Eiweissmenge berechnet, in jener Milch 1,40 und in dieser 3,05 p. c. entspricht. Auch der Gehalt an Nukleon ist grösser in der Frauenmilch. Nach WITTMAACK enthält die Kuhmilch 0,566 p. m. und die Frauenmilch 1,24 p. m. Nukleon. Nach SIEGFRIED[1]) beträgt in der Kuhmilch der Nukleonphosphor 6,0 p. c., in der Frauenmilch 41,5 p. c. des Gesamtphosphors, und übrigens soll in der Frauenmilch fast nur organisch gebundener Phosphor vorhanden sein. Die Frauenmilch ist ärmer an Mineralstoffen, namentlich Kalk, und sie enthält nur $^1/_6$ von der entsprechenden Menge dieses Stoffes in der Kuhmilch. Als weiterer, wenn auch nicht wesentlicher Unterschied ist ferner hervorzuheben, dass die Frauenmilch auch ärmer an Zitronensäure sein soll (SCHEIBE)[2]).

Unterschiede zwischen Frauenmilch und Kuhmilch.

Ein anderer Unterschied zwischen Frauenmilch und anderen Milchsorten, die, wie es scheint, mit der quantitativen Zusammensetzung, namentlich der Relation zwischen Milchzucker Zitronensäure, Kalk und Eisen zusammenhängt (SIEBER[3]), ist die UMIKOFFsche Reaktion. Diese besteht darin, dass wenn man 5 ccm Frauenmilch nach Zusatz von 2,5 ccm Ammoniak (von 10 p. c.) 15—20 Minuten auf 60° C erhitzt, das Gemenge violettrot wird. Kuhmilch gibt hierbei höchstens eine gelblich braune Farbe.

Umikoffs Reaktion.

Nach RUBNER soll die Frauenmilch gegen 3 p. m. Seifen enthalten, was indessen CAMERER und SÖLDNER nicht haben bestätigen können. Nach ihnen enthält die Frauenmilch keine Seifen oder nur äusserst kleine Mengen davon. Die Menge des Harnstoffstickstoffes in der Frauenmilch beträgt nach ihnen 0,11—0,12 p. m., während sie nach SCHÖNDORFF[4]) etwa doppelt so gross, nämlich 0,23 p. m. ist.

Seifen und Harnstoff.

Über die Menge der Mineralstoffe in der Frauenmilch liegen Analysen von mehreren Forschern, namentlich von BUNGE (Analysen *A* und *B*) und von SÖLDNER und CAMERER (Analyse *C*) vor[5]). BUNGE analysierte die Milch derselben Frau, teils 14 Tage nach der Geburt nach einer 4 tägigen Periode von

1) BUROW, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; WITTMAACK, ebenda **22**; SIEGFRIED, ebenda **22**.

2) MALYS Jahresber. **21**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**.

4) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **36**; CAMERER u. SÖLDNER, ebenda **39**; SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **81**.

5) BUNGE, Zeitschr. f. Biologie **10**; CAMERER u. SÖLDNER, ebenda **39** u. **44**.

sehr kochsalzarmer Nahrung (*A*), teils 3 Tage später nach einem täglichen Zusatze von 30 g NaCl zu der Nahrung (*B*). Die Zahlen sind auf 1000 gm. Milch berechnet.

Die Mineralstoffe der Frauenmilch.

	A	B	C
K_2O . . .	0,780	0,703	0,884
Na_2O . . .	0,232	0,257	0,357
CaO . . .	0,328	0,343	0,378
MgO . . .	0,064	0,065	0,053
Fe_2O_3 . . .	0,004	0,006	0,002
P_2O_5 . . .	0,473	0,469	0,310
Cl	0,438	0,445	0,591

Das Verhältnis der zwei Stoffe, des Kaliums und des Natriums, zueinander kann nach den Bestimmungen BUNGES recht bedeutend schwanken (1,3 bis 4,4 Äqv Kali auf je 1 Äqv Natron). Durch Zusatz von Kochsalz zu der Nahrung steigt der Gehalt der Milch an Natrium und Chlor, während ihr Gehalt an Kalium abnimmt. DE LANGE fand im Anfange der Laktation mehr Na als K in der Milch. JOLLES und FRIEDJUNG [1]) fanden in der Frauenmilch durchschnittlich 5,9 mgm Eisen im Liter Frauenmilch.

Gase.

Die Gase der Frauenmilch sind von E. KÜLZ [2]) untersucht worden. Er fand in 100 ccm Milch 1,07—1,44 ccm Sauerstoff, 2,35—2,87 ccm Kohlensäure und 3,37—3,81 ccm Stickstoff.

Inwieweit die Kuhmilch durch Verdünnung mit Wasser und passende Zusätze geeignet gemacht werden kann, die Frauenmilch als Nahrung für den Säugling zu ersetzen, ist nicht sicher zu entscheiden, bevor die Verschiedenheiten des Eiweisses dieser zwei Milchsorten eingehender studiert worden sind.

Das **Kolostrum** hat ein höheres spez. Gewicht, 1,040—1,060, einen grösseren Reichtum an koagulablem Eiweiss und eine mehr gelbliche Farbe als gewöhnliche Frauenmilch. Schon einige Tage nach der Entbindung wird jedoch die Farbe mehr weiss und der Albumingehalt kleiner, und ebenso nimmt die Anzahl der Colostrumkörperchen ab.

Zusammensetzung und Laktation.

Über die Veränderungen in der Zusammensetzung der Milch nach der Entbindung liegen, ausser den älteren Analysen von CLEMM [3]), neuere Untersuchungen von PFEIFFER, V. und J. ADRIANCE, CAMERER und SÖLDNER vor. Aus diesen Untersuchungen geht als einstimmiges Resultat hervor, dass der Eiweissgehalt, welcher in den zwei ersten Tagen mehr, zuweilen wesentlich mehr als 30 p. m. betragen kann, zuerst ziemlich rasch und dann mit der Dauer der Laktation mehr allmählich abnimmt, so dass er in der dritten Woche meistens etwa 10—18 p. m. beträgt. Wie die Proteinstoffe nehmen auch die Mineralbestandteile allmählich ab. Die Menge des Fettes zeigt keine regelmässigen und konstanten Schwankungen während der Laktation, wogegen der Milchzucker, namentlich nach den Beobachtungen von V. und J. ADRIANCE (120 Analysen),

1) DE LANGE, MALYS Jahresber. 27; JOLLES u. FRIEDJUNG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 46.

2) Zeitschr. f. Biologie 32.

3) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 734.

während der ersten Tage ziemlich rasch und dann nur sehr langsam bis zum Ende der Laktation ansteigt. Auch die Analysen von PFEIFFER, CAMERER und SÖLDNER lassen ein Ansteigen der Milchzuckermenge erkennen.

Die beiden Brüste derselben Frau können, wie SOURDAT und später auch BRUNNER[1]) gezeigt haben, eine etwas verschiedene Milch liefern. Ebenso können verschiedene Milchportionen derselben Melkung eine abweichende Zusammensetzung haben. Die zuerst austretende Portion wird regelmässig ärmer an Fett gefunden.

Einwirkung verschiedener Umstände auf die Zusammensetzung der Frauenmilch.

Nach L'HÉRITIER, VERNOIS und BECQUEREL soll die Milch der Blondinen weniger Kasein als die der Brünetten enthalten, ein Unterschied, den TOLMATSCHEFF[2]) indessen nicht hat konstatieren können. Frauen von zarterem Bau sollen eine an festen Stoffen, besonders an Kasein, reichere Milch als Frauen kräftigerer Konstitutionen liefern (V. u. B.)

Das Alter der Frau soll nach V. und B. derart auf die Zusammensetzung der Milch einwirken, dass man bei Frauen von 15—20 Jahren den grössten Eiweiss- und Fettgehalt und den kleinsten Zuckergehalt findet. Der kleinste Eiweiss- und der grösste Zuckergehalt sollen in dem Alter von 20 oder von 25—30 Jahren vorkommen. Nach V. und B. soll die Milch von Erstgebärenden wasserreicher — mit einer gleichförmigen Verminderung des Kasein-, des Zucker- und Fettgehaltes — als die von Mehrgebärenden sein.

Die Einwirkung der Menstruation soll nach V. und B. in einer geringen Verminderung des Milchzuckers und einer unbedeutenden Vermehrung des Fettes und des Kaseins bestehen.

Hexenmilch

Hexenmilch nennt man das Sekret der Brustdrüsen bei Neugeborenen beider Geschlechter unmittelbar nach der Geburt. Dieses Sekret hat in qualitativer Hinsicht dieselbe Beschaffenheit wie die Milch, kann aber in quantitativer Hinsicht bedeutende Abweichungen und Schwankungen zeigen. Von SCHLOSSBERGER und HAUFF, GUBLER und QUEVENNE und v. GENSER[3]) ausgeführte Analysen der Hexenmilch von Kindern haben für dieselbe einen Gehalt von 10,5—28 p. m. Eiweiss, 8,2—14,6 p. m. Fett und 9—60 p. m. Zucker ergeben.

Die Mineralbestandteile der Milch und des Gesamtorganismus des Säuglings.

Da die Milch während einer bestimmten Periode des Lebens ein für Menschen und Säugetiere ausreichendes Nahrungsmittel ist, so muss sie auch sämtliche für das Leben notwendige Nährstoffe enthalten. Dementsprechend findet man auch in der Milch Repräsentanten der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz, Eiweiss, Kohlehydrate und Fette, und ausserdem dürfte zweifelsohne alle Milch Lecithin und Nukleon enthalten. Auch die Mineralstoffe müssen in ihr in einem passenden Mengenverhältnis vorkommen, und von diesem Gesichtspunkte aus ist es von Interesse, dass, wie BUNGE nachgewiesen hat, die Milch der Hündin die Mineralstoffe in ziemlich demselben relativen Verhältnis enthält, in welchem sie in dem Körper des säugenden jungen Tieres vorkommen. Es kommen nach BUNGE[4]) auf 1000 Gewichtsteile Asche in dem neugeborenen Hunde (A) und in der Hundemilch (B)

	A	B
K_2O	114,2	149,8
Na_2O	106,4	88,0
CaO	295,2	272,4
MgO	18,2	15,4
Fe_2O_3	7,2	1,2
P_2O_5	394,2	342,2
Cl	83,5	169,0

1) SOURDAT, Compt. rend. **71**; BRUNNER, PFLÜGERS Arch. **7**.

2) L'HÉRITIER zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 738; VERNOIS und BECQUEREL, Du lait chez la femme dans l'état de santé etc., Paris 1853; TOLMATSCHEFF l. c., S. 272.

3) SCHLOSSBERGER u. HAUFF, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; GUBLER u. QUEVENNE, zit. nach HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 723; v. GENSER, ebenda.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**, S. 399.

Dass die Milchasche etwas kalireicher und natronärmer als die Asche des neugeborenen Tieres ist, findet nach BUNGE eine teleologische Erklärung darin, dass in dem wachsenden Tiere die kalireiche Muskulatur relativ zunimmt und die natronreichen Knorpel dagegen relativ abnehmen. Das unerwartete Verhalten, dass der Gehalt an Eisen in der Milchasche sechsmal geringer als in der Asche des Säuglings ist, erklärt BUNGE durch die von ihm und ZALESKY gefundene Tatsache, dass der Eisengehalt des Gesamtorganismus und der Organe bei der Geburt am höchsten ist. Der Säugling hat also seinen Eisenvorrat für das Wachstum der Organe schon bei der Geburt mit auf den Lebensweg erhalten.

Milchasche.

Die Untersuchungen von HUGOUNENQ, DE LANGE, CAMERER und SÖLDNER[1]) haben indessen gezeigt, dass beim Menschen die Verhältnisse anders als beim Hunde liegen, indem die Asche des Kindes eine wesentlich andere Zusammensetzung als die der Milch hat. Als Beispiele mögen folgende Analysen an (von CAMERER und SÖLDNER) der Asche, A des Säuglings und B der Milch, dienen. Die Zahlen beziehen sich auf 1000 Teile Asche.

Asche der Milch und des Säuglings.

	A	B
K_2O	78	314
Na_2O	91	119
CaO	361	164
MgO	9	26
Fe_2O_3	8	6
P_2O_5	389	135
Cl	77	200

Es kann auch nicht von einer übereinstimmenden Zusammensetzung der Asche des Säuglings und der entsprechenden Milch als von einem allgemeinen Gesetz die Rede sein. Dagegen besteht nach BUNGE[2]) ein Gesetz der Art, dass die Säuglinge der verschiedenen Säugetiere zwar alle nahezu die gleiche Aschenzusammensetzung haben, dass aber die Milchasche um so mehr von der Säuglingsasche abweicht, je langsamer der Säugling wächst, indem sie nämlich hierbei immer reicher an Chloralkalien und relativ ärmer an Phosphaten und Kalksalzen wird. Die Aschenbestandteile der Milch haben nach ihm eine doppelte Aufgabe zu erfüllen, nämlich teils den Aufbau der Gewebe und teils die Bereitung der Exkrete, vor allem des Harnes. Je schneller der Säugling wächst, um so mehr muss die erste, je langsamer desto mehr die zweite hervortreten.

Gesetzmässigkeit zwischen Milchasche und Wachstum

Die Menge der Mineralstoffe in der Milch und namentlich die Menge des Kalkes und der Phosphorsäure steht in der Tat, wie BUNGE und PRÖSCHER und PAGÈS des näheren gezeigt haben, in naher Beziehung zu der Schnelligkeit des Wachstums, indem nämlich die Menge dieser Mineralbestandteile in der Milch der rasch sich entwickelnden und wachsenden Tiere grösser als bei langsam wachsenden Tierarten ist. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht auch, wie aus

Die Milch und das Wachstum.

1) HUGOUNENQ, Compt. rend. **128**; DE LANGE, Zeitschr. f. Biologie **40**; CAMERER u. SÖLDNER, ebenda **39**, **40** u. **44**.

2) BUNGE, Die zunehmende Unfähigkeit der Frauen ihre Kinder zu stillen, München 1900, zit. nach CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **40**.

den Untersuchungen von PRÖSCHER und namentlich von ABDERHALDEN[1]) hervorgeht, zwischen dem Eiweissgehalte der Milch und der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings. Der Eiweissgehalt ist nämlich grösser in der Milch der rascher sich entwickelnden Tiere.

Einfluss der Nahrung auf Menge und Zusammensetzung der Milch.

Der *Einfluss der Nahrung* auf die Zusammensetzung der Milch ist aus mehreren Gesichtspunkten von Interesse und er ist auch Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass beim Menschen wie bei Tieren unzureichende Nahrung die Menge der Milch und den Gehalt derselben an festen Stoffen herabsetzt, während reichliche Nahrung beide vermehrt. Nach den Beobachtungen von DECAISNE[2]) an stillenden Frauen während der Belagerung von Paris 1871 nimmt bei unzureichender Nahrung die Menge des Kaseins, des Fettes, des Zuckers und der Salze, vor allem aber die des Fettes ab, während der Gehalt an Laktalbumin meistens etwas vermehrt gefunden wurde. Reichlicher Eiweissgehalt der Nahrung vermehrt die Menge der Milch, ihren Gehalt an festen Stoffen und nach den meisten Angaben auch den Fettgehalt. Die Menge des Zuckers in der Frauenmilch fanden einige Forscher nach eiweissreicher Nahrung vermehrt, andere dagegen vermindert. Reichlicher Fettgehalt der Nahrung kann, wie die Fütterungsversuche von SOXHLET und vielen anderen[3]) gezeigt haben, den Fettgehalt der Milch wesentlich vermehren, wenn das Fett in aufnahmsfähiger, leicht verdaulicher Form verabreicht wird. Die Gegenwart von grösseren Mengen Kohlehydraten in der Nahrung scheint keine konstante, direkte Einwirkung auf die Menge der Milchbestandteile auszuüben[4]). Bei Fleischfressern findet, wie SSUBOTIN[5]) gezeigt hat, die Absonderung von Milchzucker selbst bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch ununterbrochen statt. Wasserreiche Nahrung gibt eine wasserreiche, weniger wertvolle Milch. In der Milch von Kühen, welche mit Schlempe gefüttert worden, fand COMMAILLE[6]) 906,5 p. m. Wasser, 26,4 p. m. Kasein, 4,3 p. m. Albumin, 18,2 p. m. Fett und 33,8 p. m. Zucker.

1) PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; ABDERHALDEN, ebenda **27**; PAGÈS, Arch. de Physiol. (5) **7**, S. 591.

2) Zit. nach HOPPE-SEYLER l. c., S. 739.

3) Vergl. MALYS Jahresber. **26**. Weitere Literaturangaben findet man auch bei BASCH, Ergebnisse der Physiol. **2**, Abt. 1.

4) Literaturangaben über die Einwirkung verschiedener Nahrung auf die Frauenmilch findet man bei ZALESKY: Über die Einwirkung der Nahrung auf die Zusammensetzung und Nahrhaftigkeit der Frauenmilch, Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 4 u. 5, wo man auch viele Literaturangaben über die Bedeutung der Nahrung für die Zusammensetzung anderer Milch findet. Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Milchproduktion bei Tieren wird auf das Buch von KÖNIG: Chem. d. menschl. Nahrungs- und Genussmittel, 3. Aufl., Bd. 1, S. 298 u. f. verwiesen. Vergl. auch MALYS Jahresber. **29**, **30**, **31**.

5) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1866, S. 337.

6) Zit. nach KÖNIG, **2**, 235.

Solche Milch hat bisweilen, aber nicht immer, einen besonderen, scharfen Nebengeschmack [1]).

Chemismus der Milchabsonderung.

Chemismus der Milchabsonderung. Dass die in der Milch vorkommenden, wirklich gelösten Bestandteile nicht durch eine Filtration oder Diffusion allein in das Sekret übergehen, sondern vielmehr durch eine spezifisch sekretorische Wirksamkeit der Drüsenelemente abgesondert werden, geht schon daraus hervor, dass der Milchzucker, welcher in dem Blute nicht gefunden worden ist, allem Anscheine nach in der Drüse selbst gebildet wird. Ein weiterer Beweis liegt darin, dass das Laktalbumin nicht mit dem Serumalbumin identisch ist, und endlich darin, dass, wie BUNGE [2]) gezeigt hat, die mit der Milch abgesonderten Mineralstoffe in ihr in ganz anderen Mengenverhältnissen als in dem Blutserum sich vorfinden.

Entstehung des Kaseins.

Über die Entstehung und Absonderung der spezifischen Milchbestandteile ist nur wenig bekannt. Die ältere Angabe, dass das Kasein aus dem Laktalbumin durch die Einwirkung eines Enzymes entstehe, ist unrichtig und rührt zum Teil von einer Verwechselung von Alkalialbuminat und Kasein her. Besser begründet scheint die Ansicht zu sein, dass das Kasein aus dem Protoplasma der Drüsenzellen abstamme. Dass das Protoplasma der letzteren an der Sekretion in der Weise beteiligt ist, dass es selbst zu Sekretbestandteilen wird, scheint auch, in Übereinstimmung mit der Ansicht von HEIDENHAIN [3]) nicht unwahrscheinlich zu sein. Nach den Untersuchungen von BASCH [4]) soll das Kasein in der Milchdrüse dadurch entstehen, dass die Nukleinsäure des frei gewordenen Kernes intraalveolär mit dem transsudierten Serum zu einem Nukleoalbumin, dem Kasein, sich verbindet; es können aber gegen diese Untersuchungen wichtige Einwendungen erhoben werden.

Milchfett.

Dass das Milchfett durch eine Fettbildung im Protoplasma entsteht und dass die Fettkügelchen bei dem Zerfalle desselben frei werden, ist eine allgemein verbreitete Ansicht, welche jedoch die Möglichkeit nicht ausschliesst, dass das Fett auch zum Teil von der Drüse aus dem Blute aufgenommen und mit dem Sekrete eliminiert werden kann. Dass ein Übergang von Nahrungsfett in die Milch möglich ist, hat WINTERNITZ durch seine Untersuchungen wahrscheinlich gemacht, indem er nämlich den Übergang von jodiertem Fett in die Milch hat nachweisen können. JANTZEN hat allerdings gezeigt, dass nach Verfütterung von Jodkasein das Milchfett bei Ziegen ein wenig Jod enthalten kann, was also zeigen würde, dass das jodhaltige Milchfett auch einen anderen Ursprung haben könnte. Diese Beobachtung scheint aber, selbst wenn das verwendete Kasein ganz fettfrei gewesen wäre, kaum die Beweiskraft der Untersuchungen

1) Vergl. BECK, MALYS Jahresber. **25**, S. 223.
2) Lehrb. 3. Aufl., S. 93.
3) HERMANNS, Handb. d. Physiol. **5**, Teil 1, S. 380.
4) Jahrb. f. Kinderheilkunde 1898.

von WINTERNITZ und anderen (CASPARI, PARASCHTSCHUK)[1]) zu verringern. Die reichlichen Mengen Jodfett, welche in den letztgenannten Fällen mit der Milch ausgeschieden wurden, rührten nämlich zweifelsohne, wenigstens zum grossen Teil, von dem jodierten Nahrungsfette her, womit jedoch nicht gesagt sein soll, dass das jodhaltige Milchfett unverändertes jodiertes Nahrungsfett war. Für einen Übergang von Nahrungsfett in die Milch sprechen auch die Untersuchungen von SPAMPANI und DADDI, PARASCHTSCHUK u. a. über den Übergang von fremden Fetten in die Milch, wenn auch in diesem Punkte noch Unklarheit herrscht. Nach SOXHLET soll nämlich das Nahrungsfett nicht direkt in die Milch übergehen, sondern an Stelle des Körperfettes zerstört werden, welch' letzteres dadurch disponibel und gleichsam in die Milch geschoben wird. HENRIQUES und HANSEN[2]) konnten nach Verfütterung von Leinöl keine nennenswerte Menge davon in der Milch nachweisen; das Milchfett war aber nicht von normaler Beschaffenheit, sondern hatte eine höhere Jodzahl und einen höheren Schmelzpunkt, weshalb sie auch geneigt sind, eine Umwandlung des Nahrungsfettes in den Drüsenzellen anzunehmen. Da eine Fettbildung aus Kohlehydraten im Tierkörper als sicher bewiesen angesehen wird, bleibt ferner die Möglichkeit offen, dass die Milchdrüse auch Fett aus Kohlehydraten, die ihr mit dem Blute zugeführt werden, erzeugen könne. Dass wenigstens ein Teil des mit der Milch ausgeschiedenen Fettes irgendwo im Körper gebildet wird, geht in der Tat unzweifelhaft daraus hervor, dass ein Tier während längerer Zeit täglich mit der Milch eine bedeutend grössere Menge Fett als die, welche es mit der Nahrung aufnimmt, abgeben kann. Inwieweit dieses Fett in der Milchdrüse selbst direkt entsteht oder aus anderen Organen und Geweben mit dem Blute der Drüse zugeführt wird, lässt sich jedoch noch nicht entscheiden.

Ursprung des Milchfettes.

Ursprung des Milchfettes.

Der Ursprung des Milchzuckers ist nicht bekannt. MÜNTZ erinnert daran, dass eine Menge in dem Pflanzenreiche sehr verbreiteter Stoffe — Pflanzenschleim, Gummi, Pektinstoffe — als Zersetzungsprodukt Galaktose liefern, und er glaubt deshalb, dass der Milchzucker bei den Pflanzenfressern durch eine Synthyse aus Dextrose und Galaktose entstehen könne. Diese Entstehungsweise trifft aber jedenfalls für die Fleischfresser nicht zu, weil diese auch bei ausschliesslicher Fütterung mit magerem Fleisch Milchzucker produzieren können. Die Beobachtungen von BERT und THIERFELDER[3]), dass in der Drüse eine Muttersubstanz des Milchzuckers, ein Saccharogen, vorkommen soll, können, da die Natur dieser Muttersubstanz noch unbekannt ist, keine weiteren Aufschlüsse über die Entstehungsweise des Milchzuckers geben. Da der Tierkörper unzweifelhaft die Fähigkeit hat, die Umwandlung einer Zuckerart in eine andere

Ursprung des Milchzuckers.

[1]) WINTERNITZ, Zeitschr. f. physiol Chem. **24**; JANTZEN, Zentralbl. f. Physiol. **15**; CASPARI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.; PARASCHTSCHUK, Chem. Zentralbl. 1903, I.

[2]) SPAMPANI u. DADDI, MALYS Jahresber. **26**; HENRIQUES u. HANSEN, ebenda **29**. Vergl. übrigens bezüglich der Literatur BASCH, Ergebnisse d. Physiol. **2**, Abt. 1.

[3]) MÜNTZ, Compt. rend. **102**; BERT u. THIERFELDER, Fussnote 1, S. 443.

auszuführen, kann man übrigens den Ursprung des Milchzuckers einfach in dem mit der Nahrung zugeführten oder im Körper gebildeten Traubenzucker suchen.

Im nächsten Anschlusse an die Frage von den chemischen Vorgängen der Milchabsonderung steht die Frage von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch.

Dass die Milch einen fremden, von dem Futter der Tiere herrührenden Geschmack annehmen kann, ist eine allbekannte Tatsache, welche schon an und für sich ein Zeugnis von dem Übergange fremder Stoffe in die Milch ablegt. Von besonderer Bedeutung sind jedoch vor allem die Angaben über den Übergang solcher schädlich wirkenden Stoffe in die Milch, die mit der Milch dem Säuglinge zugeführt werden können.

Übergang fremder Stoffe in die Milch.

Unter solchen Stoffen sind zu nennen: Opium und Morphin, welche nach grösseren Gaben in die Milch übergehen und auf das Kind einwirken sollen. Auch Alkohol soll in die Milch übergehen können, obwohl doch wahrscheinlich nicht in so grosser Menge, dass er eine direkte Wirkung auf den Säugling ausüben könne [1]. Nach Fütterung mit Schlempe glaubt man ebenfalls das Auftreten von Alkohol in der Milch beobachtet zu haben.

Unter den anorganischen Stoffen hat man Jod, Arsen, Wismut, Antimon, Zink, Blei, Quecksilber und Eisen in der Milch gefunden. Bei Ikterus gehen weder Gallensäuren noch Gallenfarbstoffe in die Milch über.

Unter krankhaften Verhältnissen hat man keine konstanten Veränderungen der Frauenmilch gefunden. In einzelnen Fällen hat man (SCHLOSSBERGER, JOLY und FILHOL) [2] zwar eine wesentlich abweichende Zusammensetzung beobachtet, aber es lassen sich hieraus keine bestimmten Schlüsse ziehen.

Die Milch in Krankheiten.

Auch die Veränderungen der Kuhmilch bei Krankheiten sind wenig studiert. Bei Tuberkulose des Euters fand STORCH [3] Tuberkelbacillen in der Milch und er fand ferner, dass die Milch im Verlaufe der Krankheit immer mehr mit einer serösen, dem Blutserum ähnlichen Flüssigkeit verdünnt wird, so dass die Drüse zuletzt statt der Milch nur Blutserum oder eine seröse Flüssigkeit liefert. Die Milch an Rinderpest erkrankter Kühe fand HUSSON [4] reich an Eiweiss aber bedeutend ärmer an Fett und (in schweren Fällen) Zucker als normale Milch.

Durch die Entwickelung von Mikroorganismen kann die Milch eine blaue oder rote Farbe annehmen.

Konkremente in den Ausführungsgängen des Kuheuters hat man nicht selten beobachtet. Sie bestehen überwiegend aus Calciumkarbonat oder aus Karbonat und Phosphat mit nur einer geringen Menge organischer Substanz.

---

1) Vergl. KLINGEMANN, VIRCHOWS Arch. **126** und ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. **78**.

2) SCHLOSSBERGER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **96**; JOLY u. FILHOL, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl., S. 739.

3) Die fraglichen Analysen finden sich in einem Aufsatze von BANG: Om Tuberkulose i Koens Yver og om tuberkulös Mälk. Nord. med. Arkiv. **16**; STORCH, MALYS Jahresber. **14**.

4) Compt. rend. **73**.

Fünfzehntes Kapitel.

Der Harn.

Für die stickstoffhaltigen Stoffwechselprodukte wie auch für das Wasser und die gelösten Mineralstoffe ist der Harn das wichtigste Exkret des menschlichen Organismus und er muss also in vielen Fällen wichtige Aufschlüsse über den Verlauf des Stoffwechsels, seine Abweichungen in quantitativer und, beim Auftreten von fremden Stoffen im Harne, auch in qualitativer Hinsicht liefern können. Es muss ferner der Harn durch die chemischen oder morphologischen Bestandteile, welche er aus Nieren, Harnleitern, Blase und der Harnröhre aufnehmen kann, in mehreren Fällen uns gestatten, den Zustand dieser Organe zu beurteilen. Endlich gibt uns die Harnanalyse auch ein ausgezeichnetes Mittel in die Hände, die Frage zu entscheiden, inwieweit gewisse Heilmittel oder andere in den Organismus eingeführte fremde Substanzen resorbiert und innerhalb desselben chemisch umgewandelt worden sind. Besonders von dem letztgenannten Gesichtspunkte aus hat die Harnanalyse sehr wichtige Aufschlüsse über die Natur der chemischen Prozesse innerhalb des Organismus geliefert, und die Harnanalyse ist deshalb auch nicht nur für den Arzt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, sondern sie ist auch für den Toxikologen und den physiologischen Chemiker von der allergrössten Bedeutung.

Bedeutung der Harnanalyse.

Bei dem Studium der Se- und Exkrete sucht man gern die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau des absondernden Organes und der chemischen Zusammensetzung des von ihm abgesonderten Produktes zu erforschen. Mit Rücksicht auf die Nieren und den Harn hat die Forschung jedoch bis jetzt in dieser Hinsicht nur äusserst wenig geleistet. Ebenso fleissig wie die anatomischen Verhältnisse der Nieren studiert worden sind, ebenso wenig ist ihre chemische Zusammensetzung Gegenstand mehr eingehender, chemischer Untersuchungen gewesen. In den Fällen, in welchen eine chemische Untersuchung der Nieren unternommen wurde, hat sie sich auch im allgemeinen mit dem Organe als solchem und nicht mit dessen anatomisch verschiedenartigen Teilen beschäftigt. Eine Aufzählung der bisher gefundenen chemischen Bestandteile kann also nur einen untergeordneten Wert haben.

In den Nieren finden sich Eiweisskörper verschiedener Art. Nach HALLIBURTON enthält die Niere kein Albumin, sondern nur bei + 52° C gerinnendes *Globulin* und ein *Nukleoproteid* mit 0,37 p. c. Phosphor. Nach L. LIEBERMANN enthält die Niere *Lecithalbumin*, dem er eine besondere Bedeutung für die Absonderung des sauren Harnes zuschreibt, und nach LÖNNBERG *mucinähnliche Substanz*. Diese letztere, welche beim Sieden mit Säure keine reduzierende Substanz gibt, gehört hauptsächlich dem Papillarteile an und ist nach LÖNNBERG ein Nukleoalbumin (Nukleoproteid?). Die Kortikalsubstanz ist reicher an einem anderen, nicht mucinähnlichen Nukleoalbumin (Nukleoproteid). In welcher Beziehung das letztere zu dem Nukleoproteide HALLIBURTONs steht, ist noch nicht ermittelt worden. *Chondroitinschwefelsäure* kommt nach K. MÖRNER[1]) in Spuren vor. *Fett* ist nur in geringer Menge in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen vorhanden. Unter den Extraktivstoffen der Nieren hat man *Xanthinkörper*, ferner *Harnstoff* und *Harnsäure* (spurenweise), *Glykogen*, *Leucin*, *Inosit*, *Taurin* und *Cystin* (in der Ochsenniere) gefunden. Die bisher ausgeführten quantitativen Analysen der Nieren haben nur untergeordnetes Interesse. OIDTMANN[2]) fand in der Niere einer alten Frau 810,94 p. m. Wasser, 179,16 p. m. organische und 0,99 p. m. anorganische Substanz.

Chemische Bestandteile der Niere

Die unter pathologischen Verhältnissen, bei der Hydronephrose, sich ansammelnde Flüssigkeit ist dünnflüssig, von schwankendem, aber im allgemeinen niedrigem spez. Gewicht. Sie ist gewöhnlich strohgelb oder blasser, bisweilen fast farblos. Am häufigsten ist sie klar oder nur schwach trübe von weissen Blutkörperchen und Epithelzellen; in einzelnen Fällen ist sie aber so reich an Formelementen, dass sie dem Eiter ähnlich wird. Eiweiss kommt meistens in nur geringer Menge vor. Bisweilen fehlt es ganz, in einzelnen, selteneren Fällen aber ist seine Menge fast ebenso gross wie im Blutserum. Harnstoff kommt, wenn das Parenchym der Niere nur zum Teil atrophisch geworden ist, bisweilen in bedeutender Menge vor; bei vollständiger Atrophie kann er gänzlich fehlen.

Flüssigkeit bei Hydronephrose.

I. Physikalische Eigenschaften des Harnes.

Konsistenz, Durchsichtigkeit, Geruch und **Geschmack** des Harnes. Der Harn ist unter physiologischen Verhältnissen dünnflüssig und gibt, wenn er nicht zu stark mit Luft geschüttelt wird, einen ziemlich bald verschwindenden Schaum. Der Harn des Menschen und der Fleischfresser, welcher regelmässig sauer reagiert, erscheint, unmittelbar nachdem er gelassen ist, klar und durchsichtig, oft schwach fluoreszierend. Wenn er einige Zeit gestanden hat, enthält der Menschenharn ein leichtes Wölkchen (*Nubecula*), welches aus sogenanntem „Schleim" besteht und meistens auch einzelne Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen enthält. Bei Gegenwart von grösseren Mengen Uraten (harnsauren Salzen) kann der Harn — wegen der grösseren Schwerlöslichkeit der letzteren bei Zimmer- als bei Körpertemperatur — beim Erkalten

Klarheit u. Durchsichtigkeit oder Trübung des Harnes.

1) HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **13**, Suppl. u. **18**; LIEBERMANN, PFLÜGERs Arch. **50** u. **54**; LÖNNBERG, vergl. MALYs Jahresber. **20**; MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

2) Zit. nach V. GORUP-BESANEZ, Lehrb., 4. Aufl., S. 732.

sich trüben und einen lehmgelben, gelbgrauen, rosafarbigen oder oft ziegelroten Niederschlag (*Sedimentum lateritium*) absetzen. Diese Trübung verschwindet wieder bei gelindem Erwärmen. Bei neugeborenen Kindern ist der Harn in den ersten 4—5 Tagen regelmässig von Epithelien, Schleimkörperchen, Harnsäure oder harnsauren Salzen getrübt. Der Harn der Pflanzenfresser ist, wenn er, was regelmässig vorkommt, eine neutrale oder alkalische Reaktion hat, von Karbonaten der alkalischen Erden stark getrübt. Auch der Harn des Menschen kann bisweilen unter physiologischen Verhältnissen alkalisch sein. In diesem Falle ist er auch von Erdphosphaten trübe, und diese Trübung verschwindet zum Unterschiede von dem Sedimentum lateritium beim Erwärmen nicht. Der Harn hat einen durch Chlornatrium und Harnstoff bedingten salzigen und schwach bitterlichen Geschmack. Der Geruch des Harnes ist eigentümlich aromatisch; die Stoffe, welche denselben bedingen, sind aber unbekannt.

Die **Farbe** des Harnes ist normalerweise bei einem spez. Gewicht von 1,020 hellgelb. Sie hängt sonst von der Konzentration des Harnes ab und schwankt von blass strohgelb, bei geringem Gehalte an festen Stoffen, zu dunkel rotgelb oder rotbraun bei sehr starker Konzentration. Von der Regel, dass die Intensität der Farbe mit der Konzentration parallel läuft, kommen unter pathologischen Verhältnissen Ausnahmen vor, und eine solche Ausnahme bildet der diabetische Harn, welcher bei grossem Gehalte an festen Stoffen und hohem spez. Gewicht oft eine blassgelbe Farbe hat.

Farbe und Konzentration.

Die **Reaktion** des Harnes hängt wesentlich von der Beschaffenheit der Nahrung ab. Die Fleischfresser sondern in der Regel einen sauren, die Pflanzenfresser einen neutralen oder alkalischen Harn ab. Setzt man einen Fleischfresser auf Pflanzenkost, so kann sein Harn weniger sauer oder neutral werden, während umgekehrt der Pflanzenfresser beim Hungern, wenn er also auf Kosten seiner eigenen Fleischmasse lebt, einen sauer reagierenden Harn absondern kann.

Reaktion des Harnes.

Der Harn des gesunden Menschen hat bei gemischter Kost eine *saure Reaktion*, und die Summe der Säureäquivalente überwiegt also in ihm die Summe der Basenäquivalente. Dies rührt daher, dass bei der physiologischen Verbrennung innerhalb des Organismus aus neutralen Substanzen (Eiweiss u. a.) Säuren, vor allem Schwefelsäure aber auch Phosphorsäure und organische Säuren wie Hippursäure, Harnsäure, Oxalsäure, aromatische Oxysäuren u. a. entstehen. Hieraus folgt dann weiter, dass die saure Reaktion nicht von e i n e r Säure allein herrühren kann. Dementsprechend ist auch die gewöhnliche Annahme, dass die saure Reaktion hauptsächlich von zweifach saurem Phosphat herrührt, nicht berechtigt. An der sauren Reaktion sind die verschiedenen Säuren nach Massgabe ihrer Dissoziation beteiligt, indem nämlich nach der Ionentheorie die saure Reaktion eines Gemenges durch die Menge der darin vorhandenen Wasserstoffionen bedingt ist.

Reaktion des Harnes beim Menschen.

Die Beschaffenheit der Nahrung ist indessen nicht das einzige Moment, welches beim Menschen auf den Säuregrad des Harnes einwirkt. So kann z. B. nach der Aufnahme von Nahrung im Beginn der Magenverdauung, da eine

grössere Menge von salzsäurehaltigem Magensaft abgesondert wird, der Harn bisweilen neutral oder sogar vorübergehend alkalisch werden [1]). Über den Zeitpunkt, wo die Maxima und Minima der sauren Reaktion auftreten, gehen die Angaben der verschiedenen Forscher leider ziemlich auseinander, was wohl auch zum Teil von verschiedener Individualität und verschiedenen Lebensverhältnissen der untersuchten Individuen herrühren dürfte. Bei ganz gesunden Personen beobachtet man nicht selten, dass in den Vormittagsstunden ein neutraler oder sogar alkalischer, von Erdphosphaten trüber Harn abgesondert wird. Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Säuregrad des Harnes ist ebenfalls nicht ganz sicher festgestellt worden. Nach J. HOFFMANN, RINGSTEDT, ODDI und TARULLI soll Muskelarbeit den Säuregrad erhöhen, nach ADUCCO [2]) dagegen erniedrigen. Starke Schweissabsonderung soll den Säuregrad herabsetzen (HOFFMANN).

Umstände, welche den Säuregrad beeinflussen

Beim Menschen und namentlich bei den Fleischfressern scheint der Säuregrad des Harnes nicht über eine bestimmte obere Grenze hinaus gesteigert werden zu können, selbst dann nicht, wenn Mineralsäuren oder schwerverbrennliche organische Säuren in grösserer Menge aufgenommen werden. Wenn nämlich der dem Organismus zu diesem Zwecke zur Verfügung stehende Vorrat an Karbonaten der fixen Alkalien nicht mehr ausreicht, um den Säureüberschuss zu binden, so bindet dieser Säureüberschuss das aus dem Eiweiss oder dessen Zersetzungsprodukten abgespaltene Ammoniak, welches in den Harn als Ammoniumsalz übergeht. Bei den Pflanzenfressern scheint eine derartige Bindung des Säureüberschusses an Ammoniak nicht oder wenigstens nicht in demselben Umfange [3]) stattzufinden, und die Pflanzenfresser gehen deshalb auch bei Säurezufuhr bald zu grunde. Der Säuregrad des Menschenharnes kann dagegen leicht herabgesetzt werden, so dass die Reaktion neutral oder alkalisch wird. Dies findet nach Aufnahme von Karbonaten der fixen Alkalien oder von solchen pflanzensauren Alkalien — zitronensauren und äpfelsauren Alkalien — welche in dem Organismus leicht zu Karbonaten verbrannt werden, statt. Unter pathologischen Verhältnissen, wie bei der Resorption alkalischer Transsudate oder bei alkalischer Gärung innerhalb der Blase, kann der Harn alkalisch werden.

Wirkung von Säurezufuhr.

Ein Harn, dessen alkalische Reaktion durch fixe Alkalien bedingt ist, hat in diagnostischer Hinsicht eine andere Bedeutung als ein Harn, dessen alkalische Reaktion von der Gegenwart von Ammoniumkarbonat herrührt. Im letzteren Falle handelt es sich nämlich um eine durch Mikroorganismen bewirkte Zersetzung des Harnstoffes im Harne.

Will man entscheiden, ob die alkalische Reaktion eines Harnes von Ammoniak oder fixen Alkalien herrührt, so taucht man ein rotes Lackmuspapier in den Harn ein und lässt es dann direkt an der Luft oder in gelinder Wärme eintrocknen. Rührte die alkalische Reaktion von Ammoniak her, so wird das Papier wieder rot; rührte sie dagegen von fixen Alkalien her, so bleibt es blau.

Prüfung des Harnes auf Alkali oder Ammoniak.

1) Widersprechende Angaben findet man bei LINOSSIER, MALYS Jahresber. **27**.

2) HOFFMANN, vergl. MALYS Jahresber. **14**, S. 213; RINGSTEDT, ebenda **20**, S. 196; ODDI u. TARULLI, ebenda **24**; ADUCCO, ebenda **17**.

3) Vergl. WINTERBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**.

Bestimmung des Säuregrades. Da die Menge der als zweifach saures Salz vorhandenen Phosphorsäure nach dem oben Gesagten nicht als Mass der Acidität gelten kann, sind die früher zur Bestimmung dieses Teiles der Phosphorsäure vorgeschlagenen Methoden, abgesehen von den ihnen anhaftenden Fehlern, zur Aciditätsbestimmung nicht geeignet.

Nunmehr bestimmt man die Acidität einfach acidimetrisch durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Alkalilauge und Phenolphtalein als Indikator (NAEGELI, HÖBER, FOLIN). Infolge der Eigenfarbe des Harnes und der Gegenwart von Ammoniumsalzen und alkalischen Erden kann aber diese Methode keine ganz genauen Werte geben. Der grösste Fehler rührt von den alkalischen Erden her, welche bei der Titration mit Lauge als Erdphosphate in wechselnder Menge und von wechselnder Zusammensetzung ausfallen. Diesen Fehler kann man jedoch nach FOLIN[1]) durch Zusatz von neutralem Kaliumoxalat, welches den Kalk ausfällt, vermeiden, und hierbei wird auch die störende Wirkung der Ammoniumsalze vermindert. Ganz genaue Resultate gibt dieses Verfahren allerdings nicht; unter den bisher vorgeschlagenen dürfte es aber das beste sein. Prinzip der Aciditätsbestimmung

Die Ausführung ist folgende. 25 ccm Harn werden in einen ERLENMEYERschen Kolben (von etwa 200 ccm Raumfang) übergeführt, mit 1—2 Tropfen halbprozentiger Phenolphtaleinlösung versetzt, mit 15—20 g gepulvertem Kaliumoxalat geschüttelt und unmittelbar darauf mit $\frac{N}{10}$ Natronlauge unter Umschütteln versetzt, bis eine schwach aber deutlich blassrote Farbe auftritt. Ausführung der Bestimmung.

Die Grösse der durch Titration bestimmten Acidität wechselt unter physiologischen Verhältnissen bedeutend, beträgt aber, als Chlorwasserstoffsäure berechnet, beim Menschen pro 24 Stunden etwa 1,5—2,3 g.

Durch die Titration erfährt man die Menge des im Harne vorhandenen, durch Metall substituierbaren Wasserstoffes, also die Acidität im gewöhnlichen älteren Sinne, nicht aber die wahre Acidität, die Ionenacidität, welche die Konzentration der Wasserstoffionen im Harne angibt. Aus ähnlichen Gründen, die oben bei Besprechung der Alkaleszenz des Blutserums (S. 161) ausgeführt wurden, lässt sich die Ionenacidität nicht durch Titration ermitteln, wogegen sie nach dem Prinzipe der dort angedeuteten elektrometrischen Gaskettenmethode sich bestimmen lässt. Solche Bestimmungen sind von v. RHORER und von HÖBER[2]) ausgeführt worden. Für normale Harne fand v. RHORER als Minimum $4{,}10^{-7}$, als Maximum $76 \,.\, 10^{-7}$ und als Mittel $30 \,.\, 10^{-7}$. HÖBER fand bezw.: $4{,}7 \,.\, 10^{-7}$, $100 \,.\, 10^{-7}$ und $49 \,.\, 10^{-7}$. Als Mittel enthält also der Harn 30—50 g Wasserstoffionen in 10 Millionen Liter; und da in derselben Menge reinsten Wassers rund 1 g Wasserstoffionen enthalten sind, enthält also der Harn als Mittel 30—50 Mal so viel Wasserstoffionen als das Wasser. Aus Ionenacidität des Harnes.

1) NAEGELI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; HÖBER, HOFMEISTERS Beitr. **3**; FOLIN, Amer. Journ. of Physiol. **9**.

2) V. RHORER, PFLÜGERS Arch. **86**; HÖBER l. c.

den Untersuchungen von HÖBER folgt ferner, dass zwischen der Titrationsacidität und der Ionenacidität keine direkte Beziehung besteht und dass diese zwei Aciditäten voneinander unabhängige Grössen sein können.

Osmotischer Druck und Leitfähigkeit.

Der **osmotische Druck** des Harnes wechselt selbst unter physiologischen Verhältnissen sehr bedeutend. Als Grenzwerte für die Gefrierpunktsdepression hat eine Anzahl von Forschern $\Delta = 0{,}87^0 - 2{,}71^0$ C gefunden [1]. Nach reichlicher Wasserzufuhr kann sie jedoch bedeutend niedriger und umgekehrt bei mangelnder Wasserzufuhr bedeutend höher werden.

Nach BUGARSZKY soll eine bestimmte Beziehung zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht bestehen, indem nämlich $\frac{\Delta}{s-1}$ = konstant = 75 sein soll. Diese Gleichung, in welcher s das spez. Gewicht bedeutet, hat indessen keine allgemeine Gültigkeit und sie kann nach STEYRER [2]) höchstens für normale Harne annähernd gültig sein. Die Gültigkeit derjenigen Beziehungen, die man (BUGARSZKY) zwischen elektrischer Leitfähigkeit und Aschengehalt des Harnes angenommen hat, scheint auch einer weiteren Prüfung bedürftig zu sein.

Spezifisches Gewicht des Harnes.

Das spezifische Gewicht des Harnes, welches von dem Verhalten der abgesonderten Wassermenge zu der Menge der festen Harnbestandteile, vor allem des Harnstoffes und Kochsalzes, bedingt ist, kann sehr bedeutend schwanken, ist aber gewöhnlich 1,017—1,020. Nach reichlichem Wassertrinken kann es auf 1,002 herabsinken, während es nach reichlicher Schweissabsonderung oder nach Aufnahme von nur sehr wenig Wasser auf 1,035—1,040 ansteigen kann. Bei Neugeborenen ist das spez. Gewicht niedrig, 1,007—1,005. Die Bestimmung des spez. Gewichtes hat grosse Bedeutung als Mittel die Menge der festen Stoffe, welche mit dem Harne den Organismus verlassen, kennen zu lernen, und aus diesem Grunde wird diese Bestimmung auch erst dann von vollem Wert, wenn man gleichzeitig die während einer bestimmten Zeit abgesonderte Harnmenge genau bestimmt. Man soll also die zu verschiedenen Zeiten im Laufe von 24 Stunden gelassenen Harnportionen aufsammeln, zusammenmischen, die gesamte Tagesmenge messen und dann das spez. Gewicht bestimmen.

Urometer.

Die *Bestimmung des spez. Gewichtes* geschieht am genauesten mittelst des Pyknometers. Für gewöhnliche Fälle kann das spez. Gewicht jedoch mit hinreichender Genauigkeit mittelst des Aräometers bestimmt werden. Oft sind die im Handel vorkommenden Aräometer, *Urometer*, von 1,000—1,040 gradiert; bei genaueren Arbeiten ist es jedoch besser, zwei Urometer zu benutzen, von denen das eine von 1,000—1,020 und das andere von 1,020—1,040 gradiert ist.

Bestimmung des spez. Gewichtes.

Bei der Ausführung einer Bestimmung giesst man den klaren, nötigenfalls filtrierten Harn, welcher, wenn er ein Uratsediment enthält, erst zur Lösung des Sedimentes gelinde erwärmt wird, in einen trockenen Glaszylinder mit der Vorsicht jedoch, dass kein Schaum sich bildet. Luftblasen und Schaum müssen, wenn sie vorhanden sind, mit einem Glasstabe und Fliesspapier entfernt werden. Der Zylinder, welcher zu etwa $^4/_5$ mit Harn gefüllt wird, soll so weit sein, dass das Urometer frei in der Flüssigkeit schwimmt und an keiner Stelle die Wand berührt. Zylinder und Aräometer sollen beide trocken oder vorher mit dem Harne aus-, bezw. abgespült worden sein. Bei dem Ablesen bringt man das

1) Vergl. STRAUSS, Zeitschr. f. klin. Med. 47.

2) BUGARSZKY, PFLÜGERS Arch. 68; STEYRER, HOFMEISTERS Beitr. 2.

Auge in eine Ebene mit dem unteren Flüssigkeitsrande — was erreicht ist, sobald man den hinteren Rand der Flüssigkeitsoberfläche gerade nicht mehr sieht — und liest dann die Stelle ab, wo diese Ebene die Skala schneidet. Bei nicht richtiger Ablesung, sobald das Auge zu tief oder zu hoch liegt, erscheint die Oberfläche der Flüssigkeit in der Form einer Ellipse. Vor dem Ablesen drückt man das Urometer mit dem Finger um einige Teilstriche tiefer in den Harn herab, lässt es wieder aufsteigen und wartet mit dem Ablesen bis es ruhig steht.

Jedes Urometer ist bei einer bestimmten Temperatur gradiert, welche auf dem Instrumente, wenigstens auf besseren Instrumenten, angegeben ist. Kann man nun mit der Ausführung der Bestimmung nicht warten, bis der Harn diese Temperatur angenommen hat, so muss man folgende Korrektion für die abweichende Temperatur machen. Für je drei Temperaturgrade über der Normaltemperatur muss man dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad zuzählen, und für je drei Temperaturgrade unter derselben muss man von dem abgelesenen Werte einen Aräometergrad abziehen. Wenn beispielsweise ein für $+ 15^0$ C gradiertes Urometer in einem Harne von $+ 24^0$ C ein spez. Gewicht von 1,017 anzeigt, ist also das spez. Gewicht bei $+ 15^0$ C $= 1,017 + 0,003 = 1,020$. Bestimmung des sp. Gewichtes.

Wenn es um sehr genaue Bestimmungen, wie um eine Bestimmung der Dichte bis zur vierten Dezimale sich handelt, bedient man sich eines von LOHNSTEIN[1]) konstruierten Urometers. JOLLES[2]) hat ferner besondere kleine Urometer zur Bestimmung der Dichte, wenn nur kleine Harnmengen, 20—25 ccm, zur Verfügung stehen, konstruiert. Das spez. Gewicht kann auch mittelst der WESTPHALschen hydrostatischen Wage bestimmt werden.

II. Organische, physiologische Harnbestandteile.

Der **Harnstoff**, $\overset{+}{U}r$, CON_2H_4, $= CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}$, kann auf verschiedene Weise synthetisch dargestellt werden, unter anderem, wie WÖHLER 1828 zeigte, durch metamere Umsetzung des Ammoniumisocyanates: $CO . N . NH_4 = CO(NH_2)_2$. Er entsteht auch bei Zersetzung oder Oxydation von einigen im Tierkörper gefundenen Stoffen wie Purinkörpern, Kreatin, Arginin u. a.

Der Harnstoff kommt am reichlichsten im Harne des Fleischfressers und des Menschen, in geringerer Menge in dem der Pflanzenfresser vor. Die Menge desselben im Menschenharne ist gewöhnlich etwa 20—30 p. m. Er ist auch im Harne von Amphibien, Fischen und einigen Vögeln in geringer Menge gefunden worden. Im Schweisse kommt Harnstoff in kleiner Menge und im Blute und den meisten tierischen Säften spurenweise vor. In Blut, Leber, Muskeln[3]) und Galle[4]) von Haifischen kommt er jedoch sehr reichlich vor. Er findet sich ferner bei Säugetieren in mehreren Geweben oder Organen, wie in Leber, Milz, Muskeln u. a., obzwar in nur geringer Menge. Unter pathologischen Verhält- Vorkommen des Harnstoffes.

1) PFLÜGERS Arch. **59**, Chem. Zentralbl. 1895 **1**, 74 und 1896 **2**, 457.
2) Wien. med. Presse Nr. 8, 1897.
3) V. SCHROEDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**.
4) HAMMARSTEN, ebenda **24**.

nissen, bei gehinderter Exkretion, kann der Harnstoff in vermehrter Menge in tierischen Säften und Geweben auftreten.

Die Menge Harnstoff, welche bei gemischter Kost p. 24 Stunden abgesondert wird, beträgt für erwachsene Männer gegen 30 g, für Frauen etwas weniger. Kinder sondern absolut weniger aber relativ, auf das Körpergewicht berechnet, mehr Harnstoff als Erwachsene ab. Die physiologische Bedeutung des Harnstoffes liegt darin, dass dieser Stoff bei Menschen und Fleischfressern in quantitativer Hinsicht das wichtigste stickstoffhaltige Endprodukt der Umsetzung der Proteinstoffe darstellt. Aus diesem Grunde schwankt auch die Grösse der Harnstoffausscheidung in hohem Grade mit der Grösse des Eiweissumsatzes und in erster Linie mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen, resorbierten Eiweisses. Die Harnstoffausscheidung ist am grössten nach einseitiger Fleischnahrung und am geringsten, sogar kleiner als beim Hungern, nach einseitiger Zufuhr von stickstofffreien Stoffen, weil diese den Umsatz des Körpereiweisses herabsetzen.

Physiologische Bedeutung des Harnstoffes.

Fällt das Eiweiss des Körpers einem gesteigerten Verbrauche anheim, so wird die Stickstoffausscheidung regelmässig vermehrt. Dies ist zum Beispiel der Fall bei Fieber, Vergiftungen mit Arsen, Antimon, Phosphor und anderen Protoplasmagiften, bei verminderter Sauerstoffzufuhr — wie bei starker und anhaltender Dyspnoe, Blutungen, Vergiftungen mit Kohlenoxyd u. s. w. In diesen Fällen nahm man früher ohne weiteres eine vermehrte Harnstoffausscheidung an, indem man nämlich keinen genauen Unterschied zwischen der Harnstoffmenge und der Gesamtstickstoffmenge machte. Die Unzulässigkeit eines derartigen Vorgehens ist durch spätere Untersuchungen völlig dargetan worden. Nachdem nämlich Pflüger und Bohland gezeigt hatten, dass diejenige Stickstoffmenge, welche im Harne in anderen Verbindungen als im Harnstoff vorkommt, unter physiologischen Verhältnissen sogar 16 p. c. des gesamten Harnstickstoffes betragen kann, hat man seine Aufmerksamkeit immer mehr den relativen Mengenverhältnissen der verschiedenen stickstoffhaltigen Harnbestandteile zugewendet und dabei gefunden, dass dieses Verhältnis unter pathologischen Zuständen sich sehr bedeutend zu Ungunsten des Harnstoffes ändern kann. Über das Mischungsverhältnis der Stickstoffsubstanzen im normalen Harne Erwachsener liegen zahlreiche Bestimmungen von verschiedenen Forschern, wie Bohland, E. Schultze, Camerer, Voges, Mörner und Sjöqvist, Gumlich, Bödtker[1]) u. a. vor. Bei neugeborenen Kindern in dem Alter von 1—7 Tagen hat Sjöqvist ähnliche Bestimmungen ausgeführt. Aus allen diesen Analysen resultieren folgende Zahlen, A für Erwachsene und B für neugeborene Kinder. Von dem Gesamtstickstoffe kommen, in Prozenten, auf:

Vermehrte Stickstoffausscheidung.

1) Pflüger u. Bohland, Pflügers Arch. **38** u. **43**; Bohland, ebenda **43**, Schultze, ebenda **45**; Camerer, Zeitschr. f. Biologie **24**, **27** u. **28**; Voges, zit. nach Malys Jahresber. **22**, S. 444; K. Mörner u. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **2**; ferner Sjöqvist, Nord. Med. Arkiv Jahrg. 1892 Nr. 36 u. 1894 Nr. 10; Gumlich, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; Bödtker, vergl. Malys Jahresber. **26**.

	A	B
Harnstoff	84—91	73— 76
Ammoniak	2—5	7,8— 9,6
Harnsäure	1—3	3,0— 8.5
Übr. N-haltige Subst. (Extraktivstoffe) . .	7—12	7,3—14,7

Mengenverhältnis der stickstoffhaltigen Harnbestandteile.

Auffallend ist die wesentlich verschiedene Relation zwischen Harnsäure-, Ammoniak- und Harnstoffstickstoff bei Kindern und Erwachsenen, indem nämlich der Harn jener bedeutend reicher an Harnsäure und Ammoniak und bedeutend ärmer an Harnstoff als der Harn dieser ist. Die absolute Menge des Harnstickstoffes beträgt für den Erwachsenen pro 24 Stunden etwa 10—16 g. In Krankheiten kann die Mischung der Stickstoffsubstanzen wesentlich verändert werden, und namentlich in gewissen Leberkrankheiten hat man eine Verminderung des Harnstoffes und eine Vermehrung des Ammoniaks beobachtet, Verhältnisse, auf die bei Besprechung der Harnstoffbildung in der Leber weiter eingegangen werden soll. Dass die Harnstoffbildung bei herabgesetzter Eiweisszufuhr oder herabgesetztem Eiweissverbrauch vermindert sein muss, liegt auf der Hand. Bei Nierenkrankheiten, welche die Integrität der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen stören oder vernichten, kann die Harnstoffausscheidung bedeutend herabgesetzt sein.

Harnstickstoff in Krankheiten.

In neuerer Zeit hat man nach dem Vorgange PFAUNDLERs durch Fällung des Harnes mit Phosphorwolframsäure und nähere Untersuchung sowohl des Niederschlages wie des Filtrates, die Verteilung des Harnstickstoffes noch weiter zu verfolgen und auch eine Bestimmung des Aminosäurenstickstoffes auszuführen sich bemüht. PFAUNDLER[1]) fand in einem Falle 4,76 p. c., KRÜGER und SCHMID 5—6 p. c. von dem Gesamtstickstoffe als sog. Aminosäurenstickstoff. Nach v. JACKSCH[2]) gehören Leberkrankheiten, Typhus und Diabetes zu denjenigen Affektionen, welche die Aminosäurenausscheidung vermehren. Im Harne normaler Menschen dürften nach ihm 1,5 bis höchstens 3 p. c. des Gesamtstickstoffes aus Aminosäurenstickstoff bestehen. 5,16 bis 8,5 p. c. des gesamten Stickstoffes fallen auf das Ammoniak und die Purinkörper. Die Methoden sind jedoch noch nicht hinreichend ausgearbeitet und geprüft, um sichere Schlüsse zu erlauben. Diejenigen Stoffe, welche den sog. Aminosäurenstickstoff repräsentieren, sind übrigens nur zum kleinsten Teile bekannt (Hippursäure, Oxyproteinsäure u. a.).

Aminosäurenstickstoff.

Die *Entstehung des Harnstoffes* im Organismus. Bei den Versuchen, aus Eiweiss durch Oxydation Harnstoff direkt zu erzeugen, hat man zwar etwas Guanidin aber noch nicht ganz unzweifelhaft Harnstoff erhalten. Bei der Hydrolyse der Eiweissstoffe hat man dagegen unter anderen Stoffen auch Arginin, welches ebenfalls bei der Trypsinverdauung entsteht, gefunden, und es könnte also auf diesem Wege ein kleiner, je nach der Art der Eiweissstoffe wechselnder Teil des Harnstoffes entstehen (DRECHSEL, KOSSEL, vergl. Kap. 2). Die Grösse dieses Teils hat DRECHSEL zu etwa 10 p. c. des Harnstoffes geschätzt. Durch Alkalieinwirkung könnte vielleicht auch ein Teil des Harnstoffes aus Kreatin, bezw. Kreatinin entstehen, was jedoch wenig wahrscheinlich ist.

Harnstoff durch Hydrolyse.

Als weitere Muttersubstanzen des Harnstoffes betrachtet man die Aminosäuren. Durch Versuche von SCHULTZEN und NENCKI und SALKOWSKI mit Leucin und Glykokoll und von v. KNIERIEM mit Asparagin ist es nämlich bewiesen worden, dass Aminosäuren im Tierkörper zum Teil in Harnstoff über-

1) PFAUNDLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; KRÜGER u. SCHMID, ebenda **31**.
2) v. JAKSCH, Zeitschr. f. klin. Med. **50**.

gehen können. Die Untersuchungen von SALASKIN mit den drei Aminosäuren Glykokoll, Leucin und Asparaginsäure haben zudem unzweideutig gezeigt, dass die überlebende, mit arteriellem Blut gespeiste Hundeleber die Fähigkeit hat, die obigen Aminosäuren in Harnstoff oder wenigstens in eine nahestehende Substanz umzuwandeln. Zu ähnlichen Resultaten haben auch die Versuche von LOEWI mit dem von RICHET entdeckten „harnstoffbildenden" Enzyme der Leber und Glykokoll oder Leucin, wie auch die von ASCOLI[1]) geführt, wobei indessen zu bemerken ist, dass die Identität der neugebildeten Substanz mit Harnstoff nicht endgültig bewiesen ist. Inwieweit Aminosäuren, abgesehen etwa von der Verdauung im Darme, bei dem physiologischen Eiweisszerfalle im Tierkörper entstehen, lässt sich übrigens nicht sagen. Die Möglichkeit einer Entstehung des Harnstoffes aus solchen, kann man aber nicht leugnen.

Muttersubstanzen des Harnstoffes.

In welcher Weise diese Harnstoffbildung zu stande kommt, lässt sich nicht sicher sagen; man hat aber teils eine Ammoniakbildung und teils die Bildung von Karbaminsäure angenommen.

Die Möglichkeit einer Harnstoffbildung aus Ammoniak ist sicher bewiesen. Es haben nämlich mehrere Forscher, wie v. KNIERIEM, SALKOWSKI, FEDER, J. MUNK, CORANDA, SCHMIEDEBERG und FR. WALTER und HALLERWORDEN, POHL und MÜNZER[2]) Untersuchungen über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper und die Ausscheidung des Ammoniaks unter verschiedenen Verhältnissen unternommen, und diese Untersuchungen, insoferne als sie die Harnstoffbildung berühren, haben gelehrt, dass nicht nur das Ammoniumkarbonat sondern auch solche Ammoniumsalze, die im Organismus zu Karbonat verbrannt werden, sowohl beim Fleisch- wie beim Pflanzenfresser in Harnstoff sich umsetzen. Dass diese Harnstoffbildung, wenigstens zum Teil, in der Leber stattfindet, hat zuerst v. SCHRÖDER[3]) durch Versuche an überlebenden Hundelebern, durch welche er mit Ammoniumkarbonat oder Ammoniumformiat versetztes Blut hindurchleitete, gezeigt. Es haben ferner NENCKI, PAWLOW, ZALESKI und SALASKIN[4]) gefunden, dass beim Hunde der Gehalt an Ammoniak im Pfortaderblute recht bedeutend grösser als in dem Lebervenenblute ist und dass demnach die Leber das ihr zugeführte Ammoniak grösstenteils zurückhält. Die Harnstoffbildung aus Ammoniak in der Leber ist also eine sichergestellte Tatsache und diese Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbonat ist als eine unter Austritt von Wasser stattfindende Synthese zu betrachten.

Harnstoff aus Ammoniaksalzen.

Harnstoffbildung aus Ammoniumsalzen.

1) SCHULTZEN u. NENCKI, Zeitschr. f. Biologie 8; v. KNIERIEM, ebenda 10; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4; SALASKIN, ebenda 25; LOEWI, ebenda; RICHET, Compt. rend. 118 und Compt. rend. soc. biol. 49; ASCOLI, PFLÜGERS Arch. 72.

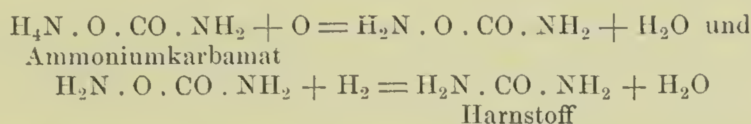
2) v. KNIERIEM, Zeitschr. f. Biologie 10; FEDER, ebenda 13; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; MUNK, ebenda 2; CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 12; SCHMIEDEBERG u. WALTER, ebenda 7; HALLERWORDEN, ebenda 10; POHL u. MÜNZER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 43.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 15; vergl. auch SALOMON, VIRCHOWS Arch. 97.

4) Arch. des Scienc. biol. de St. Pétersbourg 4, vergl. ferner Kap. 6, S. 201.

Für die, schon vor längerer Zeit von SCHULTZEN und NENCKI[1]) ausgesprochene Ansicht, dass die Aminosäuren mit der Karbaminsäure als Zwischenstufe in Harnstoff übergehen, sprechen ebenfalls wichtige Beobachtungen. DRECHSEL hat nämlich gezeigt, dass Aminosäuren bei ihrer Oxydation in alkalischer Flüssigkeit ausserhalb des Organismus Karbaminsäure liefern, und aus dem Ammoniumkarbamate hat er durch elektrische Wechselströme, also durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, Harnstoff darstellen können. Der Nachweis von Karbamat in geringer Menge im Blute ist DRECHSEL ebenfalls gelungen und er hat später zusammen mit ABEL die Karbaminsäure in alkalischem Pferdeharn nachgewiesen. DRECHSEL nahm deshalb die Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat an, und nach ihm kann man sich den Verlauf in folgender Weise, durch abwechselnde Oxydation und Reduktion, vorstellen.

Harnstoff aus Aminosäuren.



$$H_4N . O . CO . NH_2 + O = H_2N . O . CO . NH_2 + H_2O \text{ und}$$
Ammoniumkarbamat
$$H_2N . O . CO . NH_2 + H_2 = H_2N . CO . NH_2 + H_2O$$
Harnstoff

ABEL und MUIRHEAD[2]) haben später ein reichlicheres Auftreten von Karbaminsäure im Menschen- und Hundeharn nach Einnahme von grösseren Mengen Kalkmilch beobachtet, und endlich ist das regelmässige Vorkommen dieser Säure in normalem, sauer reagierendem Menschen- und Hundeharn von M. NENCKI und HAHN[3]) sehr wahrscheinlich gemacht worden. Die zwei letztgenannten Forscher haben ferner durch Beobachtungen an Hunden mit ECKschen Fisteln eine wichtige Stütze für die Ansicht von einer Harnstoffbildung aus Ammoniumkarbamat geliefert. Bei der ECKschen Fisteloperation wird die Vena portae nahe am Leberhilus untergebunden, an die Vena cava inferior festgenäht und eine Öffnung zwischen beiden Venen etabliert, so dass das Pfortaderblut mit Umgehung der Leber direkt in die Vena cava fliesst. Bei in dieser Weise von PAWLOW und MASSEN operierten Hunden beobachteten NENCKI und HAHN heftige Vergiftungssymptome, die fast ganz identisch mit denselben waren, die nach Einführung von Karbamat in das Blut zum Vorschein kamen. Diese Symptome traten auch nach Einführung von Karbamat in den Magen auf, während das in den Magen normaler Hunde eingeführte Karbamat wirkungslos blieb. Da die Verff. ferner die Harne der operierten Hunde reicher an Karbamat als die der normalen fanden, leiten sie die beobachteten Symptome von der Nichtumwandlung des Ammoniumbarbamates in Harnstoff in der Leber her, und sie betrachten das Ammoniumkarbamat als diejenige Substanz, aus welcher in der Säugetierleber der Harnstoff entsteht.

Entstehung des Harnstoffes aus Karbamat.

1) Zeitschr. f. Biologie 8.

2) DRECHSEL, Ber. d. sächs. Gesellsch. d. Wissens. 1875 u. Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **12**, **16** u. **22**; ABEL, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1891; ABEL u. MUIRHEAD, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **31**.

3) M. HAHN, V. MASSEN, M. NENCKI et J. PAWLOW, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte etc., Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **1**.

Die Ansicht von der Entstehung des Harnstoffes aus Ammoniumkarbamat steht übrigens nicht im Widerspruch mit der obigen Ansicht von der Umwandlung des Karbonates in Harnstoff; denn man kann sich auch vorstellen, dass das Karbonat erst durch Austritt von einem Molekül Wasser in Karbamat sich umsetzt, welches dann durch Austritt von einem zweiten Wassermoleküle in Harnstoff übergeht.

Hofmeisters Beobachtungen.

F. Hofmeister[1]) hat gefunden, dass bei der Oxydation verschiedener Körper der Fettreihe, unter anderen auch Aminosäuren und Eiweissstoffe, bei Gegenwart von Ammoniak Harnstoff gebildet wird, und er nimmt deshalb auch die Möglichkeit einer Harnstoffbildung durch Oxydationssynthese an. Nach ihm würde bei der Oxydation stickstoffhaltiger Substanzen ein amidhaltiger Rest $CONH_2$ in dem Bildungsaugenblicke mit dem bei der Oxydation des Ammoniaks zurückbleibenden Reste NH_2 zu Harnstoff zusammentreten.

Ausser den nun genannten gibt es übrigens auch andere Theorien für die Harnstoffbildung, auf die indessen hier nicht näher eingegangen werden kann, denn das Wesentliche, was bisher ganz sicher bewiesen wurde, ist eine Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen und Aminosäuren in der Leber.

Die Leber ist das einzige Organ, in welchem bisher eine Harnstoffbildung direkt nachgewiesen worden ist[2]), und es fragt sich also, welche Bedeutung diese in der Leber stattfindende Harnstoffbildung hat. Wird aller Harnstoff oder die Hauptmenge desselben in der Leber gebildet?

Die Leber und die Harnstoffbildung.

Wenn die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung wäre, hätte man nach der Verödung oder Ausschaltung dieses Organes eine aufgehobene oder, nach mehr kurzdauernden Versuchen, jedenfalls stark herabgesetzte Harnstoffausscheidung zu erwarten. Da ferner wenigstens ein Teil des Harnstoffes in der Leber aus Ammoniakverbindungen entsteht, müsste gleichzeitig eine vermehrte Ammoniakausscheidung zu erwarten sein.

Ort der Harnstoffbildung.

Die an Tieren nach verschiedenen Methoden von Nencki und Hahn, Slosse, Lieblein, Nencki und Pawlow, Salaskin und Zaleski[3]) angestellten Ausschaltungs- oder Verödungsversuche haben gelehrt, dass zwar bisweilen eine stark vermehrte Ammoniak-, bezw. verminderte Harnstoffausscheidung als Folge der Operation auftritt, dass es aber auch Fälle gibt, in welchen trotz ausgedehnter Leberverödung noch eine mehr oder weniger reichliche Harnstoffbildung stattfindet und bisweilen sogar keine oder wenigstens keine namhafte Änderung in dem Verhältnisse des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff und Harnstoff zum

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **37**.

2) Bezüglich der Untersuchungen von Prevôst u. Dumas, Meissner, Voit, Gréhant, Gscheidlen u. Salkowski u. a. über die Rolle der Nieren bei der Harnstoffbildung vergl. man v. Schroeder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **15** u. **19** und Voit, Zeitschr. f. Biologie **4**.

3) Nencki u. Hahn, l. c.; Slosse, Du Bois-Reymonds Arch. 1890; Lieblein, Arch. f. exp. Path. u Pharm. **33**; Nencki u. Pawlow, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **5**. Vergl. auch v. Meister, Malys Jahresber. **25**; Salaskin u. Zalesky, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

Vorschein kommt. Nach Ausschaltung der Organe der hinteren Körperhälfte, besonders Leber und Nieren, aus dem Kreislaufe fand KAUFMANN [1]) ferner eine zum Teil nicht unerhebliche Zunahme des Harnstoffes im Blute, und es zeigen diese verschiedenen Beobachtungen, dass bei den untersuchten Tierarten die Leber nicht das einzige Organ der Harnstoffbildung ist.

Zu einem ähnlichen Schlusse führen die von zahlreichen Forschern [2]) an Menschen bei Lebercirrhose, akuter gelber Leberatrophie und Phosphorvergiftung gemachten Erfahrungen. Es geht nämlich aus ihnen hervor, dass in einzelnen Fällen die Mischung der Stickstoffsubstanzen derart verändert wird, dass der Harnstoff nur 50—60 p. c. des Gesamtstickstoffes beträgt, während in anderen Fällen dagegen selbst bei sehr umfangreicher Verödung der Leberzellen eine nicht herabgesetzte Harnstoffbildung mit nicht wesentlich veränderter Relation zwischen Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak fortbestehen kann. Und selbst in den Fällen, in welchen die Harnstoffbildung relativ herabgesetzt und die Ammoniakausscheidung bedeutend vermehrt ist, darf man nicht ohne weiteres eine herabgesetzte harnstoffbildende Fähigkeit des Organismus annehmen. Die vermehrte Ammoniakausscheidung kann nämlich, wie besonders MÜNZER für die akute Phosphorvergiftung dargetan hat, auch daher rühren, dass infolge des abnorm verlaufenden Stoffwechsels Säuren in abnorm grosser Menge gebildet werden, die dann, dem später zu erwähnenden Gesetze der Ammoniakausscheidung gemäss, zu ihrer Neutralisation eine grössere Ammoniakmenge in Anspruch nehmen. Dass es nach Ausschaltung der Leber zu einer abnormen Säurebildung kommt, ist auch besonders von SALASKIN und ZALESKI [3]) gezeigt worden.

Harnstoffbildung und Leberkrankheiten.

Man ist also gegenwärtig nicht zu der Annahme berechtigt, dass die Leber das einzige Organ der Harnstoffbildung sei, und über den Umfang und die Bedeutung der Harnstoffbildung aus Ammoniakverbindungen in der Leber müssen fortgesetzte Untersuchungen weitere Aufschlüsse geben.

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes. Der Harnstoff kristallisiert in Nadeln oder in langen, farblosen, vierseitigen, oft innen hohlen, wasserfreien, rhombischen Prismen von neutraler Reaktion und kühlendem, salpeterartigem Geschmack. Er schmilzt bei 132° C. Bei gewöhnlicher Temperatur löst er sich in der gleichen Gewichtsmenge Wasser und in fünf Teilen Alkohol. Von siedendem Alkohol erfordert er einen Teil zur Lösung; in wasser- und alkoholfreiem Äther ist er unlöslich, ebenso in Chloroform. Erhitzt man Harnstoff in Substanz in einem Reagenzrohre, so schmilzt er, zersetzt sich, gibt Am-

Eigenschaften und Reaktionen des Harnstoffes.

1) Compt. rend. Soc. biol. **46** und Arch. de Physiol. (5) **6**.

2) Vergl. HALLERWORDEN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; WEINTRAUD, ebenda **31**; MÜNZER u. WINTERBERG, ebenda **33**; STADELMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **33**; FAWITZKI, ebenda **45**; MÜNZER, ebenda **52**; FRÄNKEL, Berl. klin. Wochenschr. 1878; RICHTER, ebenda 1896; MÖRNER u. SJÖQVIST, Skand. Arch. f. Physiol. **2** u. SJÖQVIST: Nord. Med. Arkiv 1892; GUMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; v. NOORDEN, Lehrb. d. Pathol. des Stoffwechsels S. 287.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.

moniak ab und hinterlässt zuletzt einen undurchsichtigen, weissen Rückstand, welcher unter anderem auch Cyanursäure und Biuret enthält und welcher, in Wasser gelöst, mit Kupfersulfat und Alkali eine schön rotviolette Flüssigkeit gibt (Biuretreaktion). Beim Erhitzen mit Barytwasser oder Alkalilauge wie auch bei der durch Mikroorganismen vermittelten sogenannten alkalischen Gärung des Harnes spaltet sich der Harnstoff unter Wasseraufnahme in Kohlensäure und Ammoniak. Dieselben Zersetzungsprodukte entstehen auch, wenn der Harnstoff mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt wird. Eine alkalische Lösung von Natriumhypobromit zersetzt den Harnstoff in Stickstoff, Kohlensäure und Wasser nach dem Schema: $CON_2H_4 + 3NaOBr = 3NaBr + CO_2 + 2H_2O + N_2$.

Schiffs Reaktion.

Mit konzentrierter Furfurollösung und Salzsäure gibt der Harnstoff in Substanz eine von Gelb durch Grün in Blau und Violett übergehende Färbung, die nach wenigen Minuten prachtvoll purpurviolett wird (SCHIFFS Reaktion). Nach HUPPERT[1]) verfährt man am besten so, dass man zu 2 ccm einer konzentrierten Furfurollösung 4—6 Tropfen konzentrierter Salzsäure hinzufügt und in dieses Gemenge, welches sich nicht rot färben darf, einen kleinen Harnstoffkristall einträgt. In wenigen Minuten tritt dann die tiefviolette Färbung auf.

Der Harnstoff geht mit mehreren Säuren kristallisierende Verbindungen ein. Unter diesen sind die mit Salpetersäure und Oxalsäure die wichtigsten.

Salpetersaurer Harnstoff.

Salpetersaurer Harnstoff, $CO(NH_2)_2 . HNO_3$. Diese Verbindung kristallisiert bei schneller Ausscheidung in dünnen rhombischen oder sechsseitigen, einander oft dachziegelförmig deckenden, farblosen Tafeln, deren spitze Winkeln 82° betragen. Bei langsamer Kristallisation erhält man grössere und dickere rhombische Säulen oder Tafeln. Die Verbindung ist in reinem Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehaltigem Wasser dagegen bedeutend schwerer löslich, und man erhält sie, wenn eine konzentrierte Lösung von Harnstoff mit einem Überschuss von starker, von salpetriger Säure freier Salpetersäure versetzt wird. Beim Erhitzen verflüchtigt sich die Verbindung ohne Rückstand.

Diese Verbindung kann auch mit Vorteil zum Nachweis von kleinen Mengen Harnstoff dienen. Man bringt einen Tropfen der konzentrierten Lösung auf ein Objektglas, legt das Deckgläschen auf und lässt von der Seite einen Tropfen Salpetersäure unter dem Deckgläschen hinzutreten. Die Kristallausscheidung beginnt dann an der Stelle, an welcher die Lösung und die Säure ineinander fliessen. Salpetersaure Alkalien können bei Verunreinigung mit anderen Stoffen dem salpetersauren Harnstoff sehr ähnlich kristallisieren, und wenn man auf Harnstoff prüft, muss man deshalb auch stets teils durch Erhitzen der Probe, teils in anderer Weise von der Identität der Kristalle mit salpetersaurem Harnstoff sich überzeugen.

Oxalsaurer Harnstoff.

Oxalsaurer Harnstoff, $2 . CO(NH_2)_2 . H_2C_2O_4$. Diese Verbindung ist schwerlöslicher in Wasser als die Salpetersäureverbindung. Man erhält sie in rhombischen oder sechsseitigen Prismen oder Tafeln durch Zusatz von gesättigter Oxalsäurelösung zu einer konzentrierten Lösung von Harnstoff.

Verbindungen mit Salzen.

Der Harnstoff geht auch Verbindungen mit Merkurinitrat in wechselnden Verhältnissen ein. Setzt man einer etwa zweiprozentigen Lösung von Harnstoff eine nur sehr schwach saure Merkurinitratlösung zu und neutralisiert das Gemenge annähernd, so erhält man eine Verbindung von konstanter Zusammen-

1) HUPPERT-NEUBAUER, Analyse des Harns, 10. Aufl., S. 296.

setzung, welche auf je zehn Teile Harnstoff 72 Gewichtsteile Quecksilberoxyd enthält. Diese Verbindung liegt der LIEBIGschen Titriermethode zu grunde. Der Harnstoff verbindet sich auch mit Salzen zu meistens kristallisierenden Verbindungen, so mit Chlornatrium, den Chloriden schwerer Metalle usw. Von Quecksilberchlorid wird eine alkalische, nicht aber eine neutrale Harnstofflösung gefällt.

Wird Harnstoff in verdünnter Salzsäure gelöst und darauf Formaldehyd im Überschuss hinzugegeben, so scheidet sich ein dicker, weisser, körniger, sehr schwer löslicher Niederschlag, über dessen Zusammensetzung die Ansichten etwas divergieren [1]), aus. Mit Phenylhydrazin gibt der Harnstoff in stark essigsaurer Lösung eine in kaltem Wasser schwerlösliche, kristallisierende, farblose, bei 172° C schmelzende Verbindung von Phenylsemikarbazid, $C_6H_5NH.NH.CONH_2$ (JAFFÉ) [2]). Verbindungen mit Formaldehyd und Phenylhydrazin.

Die Methode zur Darstellung des Harnstoffes aus dem Harne ist in den Hauptzügen folgende. Man konzentriert den, nötigenfalls sehr schwach mit Schwefelsäure angesäuerten Harn bei niedriger Temperatur, setzt dann Salpetersäure im Überschuss unter Abkühlen zu, presst den Niederschlag stark aus, zerlegt ihn in Wasser mit eben gefälltem Baryumkarbonat, trocknet im Wasserbade ein, extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol, entfärbt wenn nötig mit Tierkohle und filtriert warm. Der beim Erkalten auskristallisierende Harnstoff kann durch Umkristallisieren aus warmem Alkohol gereinigt werden. Aus der Mutterlauge kann man weitere Mengen Harnstoff durch Konzentrieren usw. erhalten. Von verunreinigenden Mineralstoffen reinigt man den Harnstoff durch Auflösung in Alkohol-Äther. Handelt es sich nur um den Nachweis des Harnstoffes im Harne, so ist es genügend, eine kleine Menge Harn auf einem Uhrgläschen zu konzentrieren und nach dem Erkalten mit überschüssiger Salpetersäure zu versetzen. Man erhält dann einen Kristallbrei von salpetersaurem Harnstoff. Darstellung des Harnstoffes.

Quantitative Bestimmung des Gesamtstickstoffes und *Harnstoffes* im Harne.

Unter den zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes benutzten Methoden ist die von KJELDAHL am meisten zu empfehlen. Da aber die LIEBIGsche Methode der Harnstoffbestimmung, die ebenfalls eine Methode zur Bestimmung des Gesamtstickstoffes ist, von den Ärzten, denen die zu einer KJELDAHL-Bestimmung nötigen Lokale, Apparate und Geräte nicht immer zur Verfügung stehen, noch vielleicht hie und da benutzt wird, muss auch über diese Methode hier berichtet werden.

Die KJELDAHLsche Methode besteht darin, dass man durch Erwärmen mit hinreichend konzentrierter Schwefelsäure sämtlichen Stickstoff der organischen Substanzen in Ammoniak überführt, das Ammoniak nach Übersättigen mit Alkali überdestilliert und in titrierte Schwefelsäure auffängt. Es sind hierzu folgende Reagenzien erforderlich. Methode von Kjeldahl.

1. Schwefelsäure. Entweder ein Gemenge von gleichen Volumina reiner, konzentrierter und rauchender Schwefelsäure oder auch eine Lösung von 200 g Phosphorsäureanhydrid in 1 Liter reiner, konzentrierter Schwefelsäure. 2. Salpetersäurefreie Natronlauge von 30—40 p. c. NaOH. Man bestimmt die zur Neutralisation von 10 ccm des Säuregemenges erforderliche Menge dieser Lauge. 3. Metallisches Quecksilber oder reines gelbes Quecksilberoxyd. (Der Zusatz hiervon erleichtert und beschleunigt die Zerstörung der organischen Reagenzien

[1]) Vergl. TOLLENS u. seine Schüler, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29**, S. 2751; GOLDSCHMIDT, ebenda **29** und Chem. Zentralbl. 1897, **1**, S. 33; THOMS, ebenda **2**, S. 144 u. 737.

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **22**.

Substanz.) 4. Eine Schwefelkaliumlösung von 4 p. c., deren Aufgabe es ist, etwa gebildete Quecksilberamidverbindungen, welche bei der Destillation mit Natronlauge ihr Ammoniak nicht vollständig abgeben, zu zersetzen. 5. $^1/_5$ Normal-Schwefelsäure und $^1/_5$ Normal-Kalilauge.

Ausführung der Bestimmung.

Bei der Ausführung einer Bestimmung gibt man genau abgemessene 5 ccm des filtrierten Harnes in einen langhalsigen, sogen. KJELDAHL-Kolben, schüttet dann in den Kolben einen Tropfen Quecksilber oder etwa 0,3 g Quecksilberoxyd hinein und setzt darauf 10—15 ccm der starken Schwefelsäure hinzu. Man erhitzt darauf den Inhalt des schief gestellten Kolbens sehr vorsichtig bis zu höchstens sehr schwachem Sieden und fährt dann mit dem Erhitzen noch etwa eine halbe Stunde, nachdem das Gemenge farblos geworden ist, fort. Nach dem Erkalten führt man alles, durch sorgfältiges Nachspülen mit Wasser, in einen geräumigen Destillierkolben über, neutralisiert den grössten Teil der Säure mit Natronlauge, gibt dann einige Zinkspäne (zur Vermeidung zu starken Stossens bei der folgenden Destillation) hinein, setzt darauf überschüssige, vorher mit 30—40 ccm der Schwefelkalilösung versetzte Natronlauge hinzu, verbindet möglichst rasch mit dem Destillationsrohr und destilliert bis alles Ammoniak übergegangen ist. Hierbei ist es am sichersten, vor allem im Anfange der Destillation, die Spitze des Abflussrohres etwas in die Säure hineintauchen zu lassen, wobei man durch eine kugelige Erweiterung dieses Rohres ein Zurücksteigen von Säure leicht verhindert. Von der titrierten Säure nimmt man auf je 5 ccm Harn nicht weniger als 25—30 ccm, und nach beendeter Destillation titriert man, unter Anwendung von Rosolsäure, Cochenilletinktur oder Lackmoid als Indikator, mit $^1/_5$ Normal-Natronlauge auf die Säure zurück. Jedes Kubikzentimeter der Säure entspricht 2,8 mg Stickstoff. Der Kontrolle halber macht man immer, um die Reinheit der Reagenzien zu kontrollieren und den durch einen zufälligen Ammoniakgehalt der Luft etwa verursachten Fehler zu eliminieren, einen blinden Versuch mit den Reagenzien allein.

Prinzip der Liebigschen Titrirmethode.

Die LIEBIGsche Titriermethode gründet sich darauf, dass eine verdünnte Lösung von Merkurinitrat unter günstigen Verhältnissen allen Harnstoff als eine Verbindung von konstanter Zusammensetzung ausfällen kann. Als Indikator wird dabei eine Sodalösung oder auch ein dünner Brei von mit Wasser aufgeschlämmtem Natriumbikarbonat benutzt. Ein Überschuss von Merkurinitrat gibt hiermit eine gelbe oder gelbbraune Verbindung, während die Harnstoffquecksilberverbindung weiss ist. Die näheren Bedingungen für die volle Brauchbarkeit der Methode sind von PFLÜGER[1]) angegeben worden, und es wird deshalb hier auch nur die PFLÜGERsche Modifikation der LIEBIGschen Methode beschrieben.

Von der Merkurinitratlösung wird auch die Phosphorsäure gefällt, und diese letztere muss deshalb vor der Titrierung durch Zusatz einer Barytlösung zum Harne entfernt werden. Es muss ferner während der Titrierung nach Zusatz der Quecksilberlösung die saure Reaktion durch Zusatz einer Sodalösung in der von PFLÜGER näher angegebenen Weise abgestumpft werden. Die zu der Titrierung erforderlichen Lösungen sind also folgende:

Die Merkurinitratlösung.

1. Merkurinitratlösung. Diese Lösung ist für eine 2 proz. Harnstofflösung berechnet, und es sollen 20 ccm der ersteren 10 ccm der letzteren entsprechen. Jedes Kubikzentimeter der Quecksilberlösung entspricht also 0,010 g Harnstoff. Für das Auftreten der Endreaktion (mit Alkalikarbonat, resp. Bikarbonat) ist jedoch stets ein kleiner Überschuss von HgO in dem Harngemenge notwendig, und infolgedessen muss jedes Kubikzentimeter der Quecksilberlösung 0,0772 statt 0,0720 g HgO enthalten. Die Quecksilberlösung enthält also im Liter 77,2 g HgO.

Man kann die Lösung aus reinem Quecksilber oder aus Quecksilberoxyd durch Auflösen in Salpetersäure bereiten. Die von überschüssiger Säure soweit möglich befreite Lösung

1) PFLÜGER und PFLÜGER u. BOHLAND in PFLÜGERs Arch. 21, 36, 37 u. 40.

verdünnt man durch vorsichtigen Zusatz von Wasser unter Umrühren bis das spez. Gewicht bei + 20° C 1,10 oder ein wenig höher ist. Man bestimmt dann den Titer der Lösung mittelst einer 2 prozentigen Lösung von reinem, über Schwefelsäure getrocknetem Harnstoff und verfährt dabei in der unten bei Besprechung des Titrierverfahrens anzuführenden Weise. Man korrigiert darauf die Lösung, wenn sie zu konzentriert ist, durch vorsichtigen Zusatz der erforderlichen Menge Wasser, wenn dies ohne Ausscheidung von basischem Salz geschehen kann, und titriert von neuem. Die Lösung ist richtig, wenn nach Zusatz in einem Strahle von 19,8 ccm zu 10 ccm der Harnstofflösung und unmittelbar darnach folgendem Zusatz der zur fast vollständigen Neutralisation erforderlichen Menge Normalsodalösung (es sind hierzu zwischen 11 und 12 ccm oder nur wenig mehr erforderlich) die Endreaktion (nach Zusatz von je 1/10 ccm nach dem andern ohne darauffolgende Neutralisation mit Sodalösung) gerade nach Zusatz von 20 ccm Quecksilberlösung zum Vorschein kommt. **Darstellung der Merkurinitratlösung.**

2. Barytlösung. Diese soll aus 1 Vol. Baryumnitrat- und 2 Vol. Barythydratlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, bestehen. **Barytlösung.**

3. Normalsodalösung. Diese Lösung soll im Liter 53 g wasserfreies, reines Natriumkarbonat enthalten. Nach PFLÜGER ist es genügend, eine solche Lösung von der Dichte 1,053 zu bereiten. Man bestimmt darauf durch Titration mit einer reinen, 2 prozentigen Harnstofflösung diejenige Menge Sodalösung, welche zur fast vollständigen Neutralisation der beim Titrieren freiwerdenden Säure erforderlich ist. Der Bequemlichkeit halber kann man die so für je 10—35 ccm Quecksilberlösung gefundenen Mengen Sodalösung tabellarisch aufzeichnen. **Normalsodalösung**

Bevor man zur Ausführung der Titrierung geht, muss man folgendes beachten. Die Chlorverbindungen des Harnes wirken dadurch störend auf die Titrierung ein, dass sie mit einem Teil der Merkurinitratlösung zu Quecksilberchlorid sich umsetzen, von welchem der Harnstoff nicht gefällt wird. Man entfernt deshalb die Chloride aus dem Harne mit Silbernitratlösung, und dasselbe gilt auch von im Harne etwa vorhandenen Brom- und Jodverbindungen. Enthält der Harn Eiweiss in nennenswerter Menge, so muss dieses durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, wobei jedoch darauf zu achten ist, dass die Konzentration und das Volumen des Harnes hierdurch nicht geändert werden. Enthält der Harn infolge einer alkalischen Gärung Ammoniumkarbonat in nennenswerter Menge, so kann diese Titriermethode überhaupt nicht in Anwendung kommen. Ebenso darf der Harn nicht Leucin, Tyrosin oder von Merkurinitrat fällbare, medikamentöse Stoffe enthalten. **Auf die Titrierung störend wirkende Stoffe.**

In den Fällen, in welchen der Harn frei von Eiweiss oder Zucker und nicht besonders arm an Chloriden ist, lässt sich aus dem spez. Gewichte des Harnes der Gehalt desselben an Harnstoff und also die zur Titrierung erforderliche ungefähre Menge Merkurinitratlösung ziemlich annähernd abschätzen. Ein spez. Gewicht von 1,010 entspricht also etwa 10 p. m., das spez. Gewicht 1,015 meist etwas weniger als 15 p. m. und das spez. Gewicht 1,015—1,020 etwa 15—20 p. m. Harnstoff. Bei einem spez. Gewichte, welches höher als 1,020 ist, enthält der Harn wohl regelmässig mehr als 20 p. m. Harnstoff, und oberhalb dieser Grenze steigt der Harnstoffgehalt viel rascher als das spez. Gewicht, so dass jener bei einem spez. Gewichte von 1,030 über 40 p. m. betragen kann. In einem Fieberharne mit einem spez. Gewichte von mehr als 1,020 finden sich bisweilen 30—40 p. m. Harnstoff oder mehr. **Spez. Gewicht und Gehalt an Harnstoff.**

Vorbereitungen zur Titrierung. Ist wegen des gefundenen, hohen spezifischen Gewichtes des Harnes ein grosser Harnstoffgehalt desselben anzunehmen, so verdünnt man erst den Harn mit einer genau abgemessenen Menge Wasser, so dass der Gehalt an Harnstoff jedenfalls unter 30 p. m. liegt. In einer besonderen Portion desselben Harnes bestimmt man dann nach irgend einer der später anzuführenden Methoden den Gehalt an Chlor und annotiert die hierzu erforderliche Anzahl ccm Silbernitratlösung. Darauf mischt man eine grössere Menge Harn, z. B. 100 ccm, mit dem halben oder, falls dies zur vollständigen Ausfällung der Phosphorsäure und Schwefelsäure nicht hinreichend sein sollte, dem gleichen Volumen Barytlösung, lässt einige Zeit stehen und

filtriert dann durch ein trockenes Filtrum den Niederschlag ab. Von dem Filtrate misst man nun eine passende, etwa 60 ccm des ursprünglichen, bezw. mit Wasser verdünnten Harnes entsprechende Menge ab und neutralisiert genau mit Salpetersäure, welche aus einer Bürette zugesetzt wird, damit die zur Neutralisation erforderliche Menge Säure genau gemessen werden könne. Das neutralisierte Harnbarytgemenge versetzt man darauf mit der zur vollständigen Ausfällung der Chloride erforderlichen, aus der obigen Bestimmung bekannten Menge Silbernitratlösung. Das Gemenge, dessen Volumen also fortwährend genau bekannt ist, filtriert man nun durch ein trockenes Filtrum in eine Flasche hinein und von dem Filtrate misst man zu jeder Titrierung eine, 10 ccm des ursprünglichen (bezw. mit Wasser verdünnten) Harnes entsprechende Menge ab.

Vorbereitungen für die Titrierung.

Ausführung der Titrierung. Von der Quecksilberlösung lässt man in einem Strahle fast die gesamte Menge, welche nach dem spez. Gewichte zu urteilen als Minimum zugesetzt werden darf, zufliessen und fügt unmittelbar darauf die nach der empirischen Tabelle erforderliche Menge Sodalösung zu. Nimmt das Gemenge dabei eine gelbliche Farbe an, so ist zu viel Quecksilberlösung zugesetzt worden, und man muss eine neue Bestimmung machen. Wenn die Probe dagegen weiss bleibt und wenn ein herausgenommener Tropfen, wenn man ihn auf einer Glasplatte mit schwarzer Unterlage mit einem Tropfen eines dünnen Breies von Natriumbikarbonat anrührt, keine gelbliche Farbe annimmt, so fährt man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fort, indem man erst je einen halben und später je 0,1 ccm zusetzt und nach jedem Zusatz in folgender Weise prüft. Auf eine Glasplatte mit schwarzer Unterlage bringt man einen Tropfen des Gemenges und neben ihn einen kleinen Tropfen des Bikarbonatbreies. Ist die Farbe nach dem Zusammenfliessen und dem Umrühren beider Tropfen nach einigen Sekunden noch weiss, so muss mehr Quecksilberlösung zugesetzt werden; ist sie dagegen gelblich, so ist man — wenn man nicht durch unvorsichtige Arbeit schon zu viel zugesetzt hat — dem richtigen Werte bis auf einige Zehntel ccm nahe gekommen. Durch diese annähernde Bestimmung, welche wohl in vielen Fällen für praktische Zwecke genügend sein könnte, hat man also erfahren, wie viel Quecksilberlösung im Minimum der fraglichen Menge Harnfiltrat zugesetzt werden muss, und man schreitet nun zu der endgültigen Bestimmung.

Ausführung der Titrierung.

Man misst also wieder eine, 10 ccm des ursprünglichen Harnes entsprechende Menge Filtrat ab, lässt dieselbe Menge Quecksilberlösung, welche im vorigen Versuche bis zur Endreaktion verbraucht wurde, in einem Strahle zufliessen und setzt unmittelbar darnach die entsprechende Menge Sodalösung zu, wobei die Mischung nicht direkt die Endreaktion zeigen darf. Von der Quecksilberlösung setzt man dann je 0,1 ccm nach dem andern ohne Neutralisation mit Normalsodalösung zu, bis ein aus der Mischung genommener Tropfen in Berührung mit Sodalösung gelb wird. Erhält man schon nach Zusatz von 0,1—0,2 ccm diese Endreaktion, so kann man die Titrierung als beendet betrachten. Ist dagegen eine grössere Menge erforderlich, so muss man mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fortfahren, bis die Endreaktion mit einer Lösung von einfachem Karbonat erhalten wird, und dann eine neue Titrierung mit Zusatz in einem Strahle von der zuletzt verbrauchten gesamten Menge Quecksilberlösung wie auch der entsprechenden Menge Normalsodalösung machen. Ist man auf diese Weise so weit gekommen, dass zur Erhaltung der Endreaktion nur noch $^1/_{10}$ ccm erforderlich ist, so kann man die Titrierung als fertig betrachten.

Ausführung der Titrierung.

Misst man zu jeder Titrierung eine Menge Harnbarytfiltrat ab, welche 10 ccm Harn entspricht, so wird die Berechnung (da 1 ccm Quecksilberlösung

10 mgm Harnstoff entspricht) sehr einfach. Da indessen die Quecksilberlösung auf eine 2prozentige Harnstofflösung gestellt ist, das Harnbarytfiltrat dagegen in der Regel ärmer an Harnstoff ist (wenn man von Anfang an einen konzentrierten Harn mit Wasser verdünnt, so kann man den Fehler, welcher aus einem grösseren Harnstoffgehalt als 2 p. c. in dem Filtrate erwächst, leicht vermeiden), so entsteht hierdurch ein Fehler, den man jedoch nach PFLÜGER in folgender Weise korrigieren kann. Man addiert zu dem für die Titrierung abgemessenen Volumen Harnfiltrat (Harnbarytfiltrat nach Neutralisation mit Salpetersäure, Fällung mit Silbernitrat und Filtration) die verbrauchte Menge Normalsodalösung und zieht von dieser Summe das Volumen der verbrauchten Quecksilberlösung ab. Den Rest multipliziert man mit 0,08 und zieht das Produkt von den verbrauchten ccm Quecksilberlösung ab. Wenn man z. B. in einem Falle von dem Filtrate (Harnbarytfiltrat + Salpetersäure + Silbernitratlösung) 25,8 ccm abgemessen und bei der Titration 13,8 ccm Sodalösung und 20,5 ccm Quecksilberlösung verbraucht hatte, so erhält man also: 20,5 — {(39,6 —20,5) × 0,08} = 20,5 — 1,53 = 18,97, und die korrigierte Menge der Quecksilberlösung ist also = 18,97 ccm. Entsprachen in diesem Falle wie gewöhnlich die abgemessenen ccm des Harnbarytfiltrates (in diesem Falle 25,8 ccm) 10 ccm des ursprünglichen Harnes, so war die Harnstoffmenge: 18,97 × 0,010 = 0,1897 g = 18,97 p. m. Harnstoff.

Berechnung der Resultate der Titrierung.

Berechnung der Resultate.

Von der Quecksilberlösung werden nicht nur der Harnstoff, sondern auch andere stickstoffhaltige Harnbestandteile gefällt. Durch die Titrierung findet man also eigentlich nicht die Menge des Harnstoffes, sondern vielmehr, wie PFLÜGER gezeigt hat, die Gesamtmenge des Harnstickstoffes, in Harnstoff ausgedrückt. Da der Harnstoff 46,67 p. c. N enthält, kann man also aus der gefundenen Harnstoffmenge die Gesamtmenge des Harnstickstoffes berechnen. Die so berechnete Zahl stimmt nach PFLÜGER mit dem nach KJELDAHLs Methode gefundenen Werte für den Gesamtstickstoff gut überein.

Unter den zur gesonderten Bestimmung des Harnstoffes vorgeschlagenen zahlreichen Methoden dürfte die Methode von MÖRNER-SJÖQVIST, wenn sie mit der Methode von FOLIN kombiniert wird, das zuverlässigste und gleichzeitig am leichtesten ausführbare Verfahren darbieten. Aus dem Grunde wird hier nur diese Methode ausführlicher beschrieben, während bezüglich der anderen Methoden, wie der von BUNSEN in ihrer von PFLÜGER, BOHLAND und BLEIBTREU[1]) abgeänderten Form, auf die ausführlicheren Handbücher hingewiesen wird.

Bestimmung des Harnstoffes.

Prinzip der Methode von MÖRNER-SJÖQVIST[2]). Nach dieser Methode scheidet man erst, nach Zusatz von einer Lösung von Chlorbaryum und Barythydrat oder bei Gegenwart von Zucker, nach Zusatz von festem Baryumhydroxyd, die übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteile, mit Ausnahme von Harnstoff, Ammoniak, Hippursäure, Kreatinin und Spuren von Allantoin, mit Alkohol-Äther aus. In dem eingeengten Filtrate wird, nach dem Austreiben des Ammoniaks, der Harnstoff nach der KJELDAHLschen Stickstoffbestimmungsmethode bestimmt. Infolge der hierbei durch die Anwesenheit von Hippursäure und Kreatinin entstehenden kleinen Fehler sind Modifikationen dieses Verfahrens von SALASKIN und ZALESKI

Prinzip der Methode von Mörner-Sjöqvist.

1) PFLÜGERS Arch. 38, 43 u. 44.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 2 und MÖRNER, ebenda 14, wo man auch die neuere Literatur findet.

und von BRAUNSTEIN [1]) ausgearbeitet worden. Am sichersten werden aber diese Fehler nach MÖRNER durch Anwendung der Methode von FOLIN vermieden.

Prinzip der Methode von Folin.

Prinzip der Methode von FOLIN [2]). Durch Erhitzen von Harnstoff mit Salzsäure und kristallisiertem Magnesiumchlorid, welches bei 112—115° C in seinem Kristallwasser schmilzt und dann bei etwa 150—155° siedet, kann der Harnstoff vollständig zerlegt werden, während keine in Betracht kommende Zersetzung der Hippursäure und des Kreatinins stattfindet. Das aus dem Harnstoff gebildete Ammoniak wird abdestilliert und titrimetrisch bestimmt. Die Menge des im Harne vorgebildeten Ammoniaks muss gesondert ermittelt werden.

Harnstoff-Bestimmung.

Bestimmung des Harnstoffes nach MÖRNER-SJÖQVIST und FOLIN [3]). 5 ccm Harn werden mit 1,5 g gepulvertem Baryumhydroxyd versetzt, und nachdem dieses unter Umschwenken so weit als möglich gelöst worden ist, wird mit 100 ccm Alkoholäther (1/3 Vol. Äther enthaltend) gefällt. Am folgenden Tage wird filtriert und der Niederschlag mit Alkohol-Äther ausgewaschen. Aus dem Filtrate wird der Alkohol-Äther bei etwa 55° C (gar nicht über 60°) abdestilliert. Die rückständige Flüssigkeit, mit 2 ccm Salzsäure von 1,124 spez. Gew. (auf 5 ccm Harn) versetzt, wird in einen Kolben von 200 ccm Raumfang sorgfältig übergeführt und auf dem Wasserbade eingetrocknet. Dann wird in dem Kolben nach Zusatz von 20 g kristallisiertem Magnesiumchlorid und 2 ccm konzentrierter Salzsäure unter Anwendung eines passenden Rückflusskühlers 2 Stunden auf dem Drahtnetze über einer kleinen Flamme gekocht. Nach beendetem Kochen wird mit Wasser auf etwa 3/4 bis 1 Liter verdünnt, nach Zusatz von Natronlauge das Ammoniak vollständig überdestilliert und in titrierter Säure aufgefangen. Nach Aufkochen, um CO_2 zu entfernen, und Abkühlen des Destillates wird die überschüssige Säure zurücktitriert. Für das im Harne präformierte und das im Magnesiumchloride enthaltene Ammoniak müssen entsprechende Korrektionen gemacht werden.

Harnstoff-Bestimmung.

Wenn man eine gesonderte Bestimmung des präformierten Ammoniaks ausführt, kann sogar eine direkte Verarbeitung des Harnes nach FOLIN (jedoch nach vorgängigem Eintrocknen des Harnes mit Salzsäure) gute Resultate geben. Bei Gegenwart von Zucker ist jedoch nach MÖRNER die Vorbereitung des Harnes mit Baryumhydroxyd unumgänglich notwendig, weil sonst die aus dem Zucker entstandenen Huminsubstanzen Stickstoff aufnehmen und zurückhalten.

Methode von Knop-Hüfner.

Die KNOP-HÜFNERsche Methode [4]) gründet sich darauf, dass der Harnstoff durch Einwirkung von Bromlauge (Natriumhypobromit) in Wasser, Kohlensäure (welche von der Lauge absorbiert wird) und Stickstoff, dessen Volumen gemessen wird, sich spaltet (vergl. oben S. 480). Diese Methode ist weniger genau als die vorige. Infolge der Leichtigkeit und Geschwindigkeit, mit welcher sie sich ausführen lässt, ist sie dagegen für den Arzt, wenn es nicht auf sehr genaue Resultate ankommt, von nicht zu unterschätzendem Wert. Für praktische Zwecke ist auch eine Menge von verschiedenen Apparaten, welche die Anwendung dieser Methode erleichtern, konstruiert worden.

Für die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in Blut oder anderen tierischen Flüssigkeiten wie auch in den Geweben hat SCHÖNDORFF eine Methode angegeben, nach welcher erst das Eiweiss und die Extraktivstoffe mit Phosphor-

---

1) BRAUNSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**; SALASKIN u. ZALESKI, ebenda **28**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **32**, **36** u. **37**.

3) Vergl. MÖRNER, Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

4) KNOP, Zeitschr. f. analyt. Chem. **9**; HÜFNER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **3**; im übrigen wird auf die reichhaltigen Literaturangaben bei HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 304 u. folg., verwiesen.

wolframsäure-Salzsäuremischung gefällt werden. In den durch Kalk alkalisch gemachten Filtraten wird teils nach dem Erhitzen mit Phosphorsäure auf 150^0 das gebildete Ammoniak und teils die beim Erhitzen auf 150^0 entstandene Kohlensäure gesondert bestimmt. Hinsichtlich der dieser Methode zu grunde liegenden Prinzipien wie auch der näheren Details wird auf den Originalaufsatz (PFLÜGERs Archiv Bd. 62) hingewiesen. Im übrigen vergl. man das Handbuch von HOPPE-SEYLER-THIERFELDER 7. Auflage.

Als *Urein* hat OVID MOOR ein Produkt bezeichnet, welches man durch Extraktion des zum Sirup verdampften Harnes mit absolutem Alkohol und Abscheidung des Harnstoffes mit oxalsäurehaltigem Alkohol oder durch Abkühlen und Alkoholbehandlung in näher angegebener Weise erhält. Das Urein ist ein goldgelbes Öl, welches giftig ist, Permanganat in der Kälte reduziert und die Hauptmasse der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe des Harnes ausmacht. Dass das Urein ein Gemenge ist, unterliegt wohl keinem Zweifel. Nach MOOR[1]) soll ferner der Gehalt des Harnes an Harnstoff nur etwa halb so gross wie man gewöhnlich angibt sein, und er hat eine neue Methode zur Bestimmung des wahren Harnstoffgehaltes ausgearbeitet. Die Möglichkeit, dass in dem Harne neben dem Harnstoff auch andere Stoffe vorhanden sein können, welche zusammen mit dem Harnstoffe bestimmt und als Harnstoff berechnet werden, ist allerdings à priori nicht in Abrede zu stellen. Durch die bisher mitgeteilten Untersuchungen können aber die Behauptungen MOORs nicht als hinreichend begründet angesehen werden[2]). Urein

Karbaminsäure $CH_3NO_2 = CO\langle^{NH_2}_{OH}$. Diese Säure ist nicht in freiem Zustande, sondern nur als Salze bekannt. Das Ammoniumkarbamat entsteht bei Einwirkung von trockenem Ammoniak auf trockene Kohlensäure. Bei der Einwirkung von Kaliumpermanganat auf Eiweiss und mehrere andere stickstoffhaltige organische Körper entsteht ebenfalls Karbaminsäure.

Über das Vorkommen von Karbaminsäure im Menschen- und Tierharn ist schon oben bei der Besprechung der Harnstoffbildung berichtet worden. Für die Erkennung der Säure ist am wichtigsten das in Wasser und Ammoniak lösliche, in Alkohol unlösliche Kalksalz. Die Lösung desselben in Wasser trübt sich beim Stehen, weit rascher aber beim Kochen, und es scheidet sich hierbei Calciumkarbonat aus. Über die Entstehungsweise der Karbaminsäure liegen Untersuchungen von NOLF[3]) vor, welche die spezielle physiologische Herkunft der Karbaminsäure fraglich machen. Karbaminsäure.

Karbaminsäureäthylester (Urethan) kann, wie JAFFÉ[4]) gezeigt hat, bei der Verarbeitung grösserer Harnmengen durch die gegenseitige Einwirkung von Alkohol und Harnstoff in die alkoholischen Extrakte übergehen.

Kreatinin, $C_4H_7N_3O = NH : C\langle^{NH\ —\ CO}_{N(CH_3).CH_2}$, wird allgemein als das Anhydrid des in den Muskeln vorkommenden Kreatins (vergl. S. 388) aufgefasst. Es kommt in dem Harne des Menschen und einiger Säugetiere vor. Auch in Rinderblut, Milch, obgleich in äusserst kleiner Menge, und in dem Fleische einiger Fische hat man es gefunden. Kreatinin.

Die Angabe von ST. JOHNSON, dass das Kreatinin des Harnes von dem durch Säuren aus Kreatin dargestellten verschieden sei, soll nach anderen (TOPPELIUS und POMMEREHNE, WOERNER und THELEN[5]) unrichtig sein.

Die Menge des Kreatinins im Menschenharne beträgt nach NEUBAUER für einen erwachsenen Mann bei normaler Harnmenge in 24 Stunden 0,6—1,3 g

1) O. MOOR, Bull. Acad. de St. Pétersbourg **14** (auch MALYs Jahresber. **31**, S. 415) und Zeitschr. f. Biologie **44** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **40**.

2) Vergl. KULIABKO, MALYs Jahresber. **31**, S. 415; ERBEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **38**; FOLIN, ebenda **37**.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

4) Ebenda **14**.

5) STILLINGFLEET JOHNSON, Proceed. Roy. Soc. **42** u. **43**; Chem. News **55**; TOPPELIUS u. POMMEREHNE, Arch. de Pharm. **234**; WOERNER, DU BOIS-REYMONDs Arch. 1898.

oder im Mittel 1 g. ST. JOHNSON[1]) fand 1,7—2,1 g in der Tagesmenge. Die Menge ist von der Nahrung abhängig und beim Hungern nimmt sie ab. Säuglinge sollen im allgemeinen kein Kreatinin absondern, und erst wenn die Milch durch andere Nahrung ersetzt worden ist, soll es im Harne auftreten. Die Menge des Kreatinins im Harne hält im allgemeinen mit der Menge des Harnstoffes gleichen Schritt; doch soll sie von Fleisch (wegen des Gehaltes des Fleisches an Kreatin) mehr als von Eiweiss vermehrt werden. Nach Muskelarbeit soll nach GROCCO, MOITESSIER und GREGOR die Kreatininausscheidung vermehrt sein, was nach ODDI und TARULLI[2]) jedoch nur für übermässige Arbeit gelten soll. Das Verhalten des Kreatinins in Krankheiten ist wenig bekannt. Bei gesteigertem Stoffwechsel soll die Menge jedoch angeblich vermehrt und bei herabgesetztem Stoffwechsel, wie bei Anämie und Kachexie, vermindert sein.

Menge des Kreatinins im Harne.

Das Kreatinin kristallisiert in farblosen, stark glänzenden, monoklinischen Prismen, welche zum Unterschied von den Kreatinkristallen bei 100° C nicht durch Wasserverlust weiss werden. Es löst sich in etwa 11 Teilen kalten Wassers, leichter in warmem. In kaltem Alkohol ist es schwer löslich, die Angaben über seine Löslichkeit differieren aber sehr[3]). In warmem Alkohol löst es sich leichter. In Äther ist es fast ganz unlöslich. In alkalischer Lösung wird das Kreatinin, besonders leicht in der Wärme, in Kreatin übergeführt.

Kreatinin

Mit Chlorwasserstoffsäure gibt das Kreatinin eine leichtlösliche, kristallisierende Verbindung. Mit Mineralsäure angesäuerte Kreatininlösungen geben mit Phosphormolybdän- oder Phosphorwolframsäure kristallinische Niederschläge, welche selbst bei starker Verdünnung (1 : 10000) auftreten (KERNER, HOFMEISTER)[4]). Von Merkurinitratlösung wird das Kreatinin wie der Harnstoff gefällt. Quecksilberchlorid fällt es ebenfalls. Aus einer verdünnten, erst mit Natriumacetat und dann mit Quecksilberchlorid versetzten Lösung scheiden sich nach einiger Zeit glasglänzende Kugeln von der Zusammensetzung $4(C_4H_7N_3O \cdot HCl \cdot HgO) 3HgCl_2$ ab (ST. JOHNSON). Unter den Verbindungen des Kreatinins ist diejenige mit Chlorzink, das *Kreatininchlorzink*, $(C_4H_7N_3O)_2ZnCl_2$, von besonderer Bedeutung. Diese Verbindung erhält man, wenn man eine genügend konzentrierte Lösung von Kreatinin in Alkohol mit einer konzentrierten, möglichst schwach sauren Lösung von Chlorzink versetzt. Freie Mineralsäure, welche die Verbindung löst, darf nicht zugegen sein; ist dies der Fall, so setzt man Natriumacetat zu. In unreinem Zustande, wie es gewöhnlich aus dem Harne erhalten wird, stellt das Kreatininchlorzink ein sandiges, gelbliches Pulver dar, welches unter dem Mikroskope gesehen aus feinen Nadeln besteht, welche, konzentrisch gruppiert, meistens vollständige Rosetten oder gelbe Kügelchen bilden oder auch

Kreatininchlorzink.

1) HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse 10. Aufl.

2) GROCCO, vergl. MALYS Jahresber. **16**; MOITESSIER, ebenda **21**, ODDI u. TARULLI, ebenda **24**; GREGOR, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

3) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Handbuch 7. Aufl.

4) KERNER, PFLÜGERS Arch. **2**; HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**.

zu Büscheln oder mit den kurzen Stielen aneinander gelagerten Pinseln gruppiert sind. Bei langsam stattfindender Kristallisation und bei grösserer Reinheit können mehr deutlich prismatische Kristalle erhalten werden. Die Verbindung ist schwer löslich in Wasser.

Das Kreatinin wirkt reduzierend. Quecksilberoxyd wird zu metallischem Quecksilber reduziert, und es entstehen dabei Oxalsäure und Methylguanidin (Methyluramin). Das Kreatinin reduziert auch Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung zu einer farblosen löslichen Verbindung, und erst bei anhaltendem Kochen mit überschüssigem Kupfersalz soll freies Oxydul entstehen. Das Kreatinin stört also die TROMMERsche Zuckerprobe, teils weil es reduzierend wirkt und teils weil es das Kupferoxydul in Lösung halten kann. Die Verbindung mit Kupferoxydul ist in gesättigter Sodalösung nicht löslich, und wenn man in einer kalt gesättigten Sodalösung ein wenig Kreatinin löst und darauf einige Tropfen FEHLINGscher Lösung zusetzt, scheidet sich deshalb auch nach dem Erwärmen auf 50—60° C beim Erkalten die weisse Verbindung flockig aus (Reaktion von MASCHKE)[1]. Eine alkalische Wismutlösung (vergl. die Zuckerproben weiter unten) wird dagegen von dem Kreatinin nicht reduziert. Reduzierende Wirkung des Kreatinins

Setzt man einer verdünnten Kreatininlösung (oder auch dem Harne) einige Tropfen einer frisch bereiteten, stark verdünnten Nitroprussidnatriumlösung (spez. Gewicht 1,003) und dann einige Tropfen Natronlauge zu, so wird die Flüssigkeit rubinrot, aber binnen kurzem wieder gelb (Reaktion von WEYL)[2] Neutralisiert man die abgekühlte, gelb gewordene Lösung mit Essigsäure, so scheidet sich nach Umrührung ein kristallinischer Niederschlag von einer Nitrosoverbindung ($C_4H_6N_4O_2$) des Kreatinins ab (KRAMM)[3]. Versetzt man dagegen die gelb gewordene Lösung mit überschüssiger Essigsäure und erhitzt, so färbt sie sich erst grünlich und dann blau (SALKOWSKI)[4]. Zuletzt entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau. Versetzt man eine Lösung von Kreatinin in Wasser (oder auch Harn) mit etwas wässeriger Pikrinsäurelösung und einigen Tropfen verdünnter Natronlauge, so tritt sogleich schon bei Zimmertemperatur eine, mehrere Stunden anhaltende rote Färbung auf, welche durch Säurezusatz in Gelb übergeht (Reaktion von JAFFÉ)[5]. Aceton gibt eine mehr rotgelbe Farbe. Traubenzucker gibt mit dem Reagenze erst in der Wärme eine rote Färbung. Farbenreaktionen des Kreatinins.

Zur Darstellung von Kreatinin aus dem Harne stellt man gewöhnlich erst Kreatininchlorzink nach der Methode von NEUBAUER[6]) dar. Man versetzt 1 Liter Harn oder mehr mit Kalkmilch zu alkalischer Reaktion und darauf mit $CaCl_2$-Lösung, bis alle Phosphorsäure ausgefällt worden ist. Das Filtrat dampft man nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure zum Sirup ein und mischt diesen noch warm mit 97 prozentigem Alkohol (etwa 200 ccm auf je Darstellung des Kreatinins.

1) Zeitschr. f. analyt. Chem. **17**.
2) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **11**.
3) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1897.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**.
5) Ebenda **10**.
6) Annal. d. Chem. u. Pharm. **119**.

1 Liter Harn). Nach etwa 12 Stunden wird filtriert und das neutralisierte Filtrat erst mit ein wenig Natriumacetat und dann mit einer säurefreien Chlorzinklösung von dem spez. Gewicht 1,20 (etwa 2 ccm auf je 1 Liter Harn) versetzt. Nach tüchtigem Umrühren lässt man 48 Stunden stehen, sammelt den Niederschlag auf einem Filtrum und wäscht mit Alkohol aus. Das Kreatininchlorzink löst man dann in heissem Wasser, kocht mit Bleioxydhydrat, filtriert, entfärbt das Filtrat mit Tierkohle, trocknet ein, extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol (welcher das Kreatin ungelöst zurücklässt), verdunstet zur Kristallisation und kristallisiert aus Wasser um.

Zur Darstellung des Kreatinins aus dem Harne kann man als Fällungsmittel auch Quecksilberchloridlösung verwenden, entweder nach dem Vorgange von MALY oder von ST. JOHNSON[1]).

Quantitative Bestimmung nach Neubauer-Salkowski.

Die *quantitative Bestimmung des Kreatinins* geschieht nach der zur Darstellung desselben verwendeten NEUBAUERschen Methode, am einfachsten mit den von SALKOWSKI[2]) angegebenen Modifikationen. Von dem eiweissfreien (bezw. durch Sieden mit Säurezusatz von Eiweiss befreiten) und zuckerfreien (bezw. mit Hefe vergärten) Harne macht man 240 ccm im Masszylinder mit Kalkmilch alkalisch, fällt mit $CaCl_2$ und füllt auf 300 ccm auf. Vom Filtrate misst man 250 ccm (= 200 ccm Harn) ab, macht sehr schwach sauer mit Essigsäure, verdampft auf etwa 20 ccm, neutralisiert mit Soda, rührt mit demselben Volumen absolutem Alkohol durch und führt dann alles ganz vollständig (durch Nachspülen der Schale mit Alkohol) in einen 100 ccm fassenden Masskolben, welcher vorher etwas Alkohol enthält, über. Nach hinreichendem Umschütteln und vollständigem Erkalten füllt man mit absolutem Alkohol genau bis zur Marke auf und lässt 24 Stunden stehen. Von dem Filtrate giesst man 80 ccm (= 160 ccm Harn) in ein Becherglas, setzt 0,5—1 ccm Chlorzinklösung hinzu und lässt das Becherglas, mit einer Glasplatte bedeckt, zwei bis drei Tage an einem kühlen Orte stehen. Den Niederschlag sammelt man auf einem kleinen, trockenen, vorher gewogenen Filtrum, wobei das Filtrat zum Nachspülen der Kristalle benutzt wird. Nach vollständigem Abtropfen aller Flüssigkeit wäscht man mit ein wenig Alkohol, bis das Filtrat keine Chlorreaktion mehr gibt, und trocknet bei 100° C. 100 Teile Kreatininchlorzink enthalten 62,44 Teile Kreatinin. Der Sicherheit wegen kann man auch den Gehalt an Zink durch Verdunsten mit Salpetersäure, Glühen, Extraktion des Zinkoxydes mit Wasser (um etwa anwesendes NaCl zu entfernen), Trocknen, Glühen und Wägen bestimmen. 22,4 Teile Zinkoxyd entsprechen 100 Teilen Kreatininchlorzink. Statt der Wägung kann man auch den Stickstoff nach KJELDAHL bestimmen und die Kreatininmenge berechnen.

Bezüglich anderer Methoden wird auf die Arbeiten von KOLISCH und GREGOR[3]) hingewiesen.

Xanthokreatinin.

Xanthokreatinin, $C_5H_{10}N_4O$. Diesen, zuerst von GAUTIER aus Fleischextrakt dargestellten Stoff hat MONARI im Hundeharne nach Injektion von Kreatinin in die Leibeshöhle und ebenso im Harne von Menschen nach mehrere Stunden anhaltenden, anstrengenden Märschen gefunden. Nach COLASANTI kommt es in verhältnissmäsig reichlicher Menge im Löwenharne vor. STADTHAGEN[4]) hält das aus Menschenharn nach Muskelanstrengung isolierte Xanthokreatinin für unreines Kreatinin.

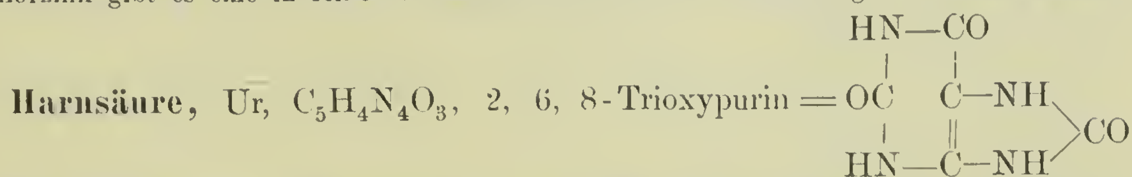
1) MALY, Annal. d. Chem. u. Pharm. **159**; JOHNSON, Proceed. Roy. Soc. **43**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10** u. **14**.

3) KOLISCH, Zentralbl. f. innere Med. 1895; GREGOR, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

4) GAUTIER, Bull. d. l'acad. de méd. (2) **15** u. Bull. de la soc. chim. (2) **48**; MONARI, MALYs Jahresber. **17**; COLASANTI, Arch. ital. de Biologie **15**, Fasc. 3; STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. **15**.

Das Xanthokreatinin stellt schwefelgelbe, cholesterinähnliche, dünne Blättchen von bitterem Geschmack dar. Es löst sich in kaltem Wasser und in Alkohol, liefert eine kristallisierende Verbindung mit Salzsäure und gibt Doppelverbindungen mit Gold- und Platinchlorid. Mit Chlorzink gibt es eine in feinen Nadeln kristallisierende Verbindung. Es wirkt giftig.



Harnsäure, Ur, $C_5H_4N_4O_3$, 2, 6, 8-Trioxypurin =

ist von HORBACZEWSKI synthetisch durch Zusammenschmelzen von Harnstoff und Glykokoll und ferner durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit überschüssigem Harnstoff dargestellt worden. BEHREND und ROOSEN stellte sie aus Isodialursäure und Harnstoff dar; sie entsteht ferner leicht aus Isoharnsäure durch Kochen mit Salzsäure (E. FISCHER und TÜLLNER), und endlich haben E. FISCHER und ACH[1]) aus Pseudoharnsäure durch Erhitzen mit Oxalsäure auf 145° Harnsäure darstellen können. Harnsäure.

Bei starkem Erhitzen zersetzt sich die Harnsäure unter Bildung von Harnstoff, Cyanwasserstoff, Cyanursäure und Ammoniak. Beim Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure im zugeschmolzenen Rohre auf 170° C spaltet sie sich in Glykokoll, Kohlensäure und Ammoniak. Bei Einwirkung oxydierender Agenzien findet eine Spaltung und Oxydation statt, und es entstehen dabei entweder Mono- oder Diureide. Bei der Oxydation mit Bleihyperoxyd entstehen Kohlensäure, Oxalsäure, Harnstoff und Allantoin, welch letzteres Glyoxyldiureid ist (vergl. unten). Bei der Oxydation mit Salpetersäure entstehen zunächst in der Kälte Harnstoff und ein Monoureid, der Mesoxalylharnstoff oder das Alloxan: $C_5H_4N_4O_3 + O + H_2O = C_4H_2N_2O_4 + (NH_2)_2CO$. Beim Erwärmen mit Salpetersäure liefert das Alloxan Kohlensäure und Oxalylharnstoff oder Parabansäure, $C_3H_2N_2O_3$. Durch Aufnahme von Wasser geht die Parabansäure in die in dem Harne spurenweise vorkommende Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4$, über, welche ihrerseits leicht in Oxalsäure und Harnstoff sich spaltet. In alkalischer Lösung kann aus der Harnsäure unter Aufnahme von Wasser und Sauerstoff eine neue Säure, die Uroxansäure, $C_5H_8N_4O_6$, die dann in Oxonsäure, $C_4H_5N_3O_4$ übergehen kann[2]), entstehen. Die Harnsäure kann auch, wie zuerst von F. und L. SESTINI, sowie von GERARD gezeigt wurde, einer bakteriellen Gärung unter Harnstoffbildung unterliegen. Nach ULPIANI und CINGOLANI[3]) soll die Harnsäure hierbei quantitativ in Harnstoff und Kohlensäure nach der Gleichung: $C_5H_4N_4O_3 + 2H_2O + 3O = 3CO_2 + 2CO(NH_2)_2$ zerfallen. Zersetzungs- und Oxydationsprodukte.

Die Harnsäure kommt am reichlichsten in dem Harne der Vögel und der beschuppten Amphibien vor, bei welchen Tieren die Hauptmasse des Stickstoffes in dieser Form im Harne erscheint. Im Harne der fleischfressenden Säugetiere

1) HORBACZEWSKI, Monatshefte f. Chem. 6 u. 8; BEHREND u. ROOSEN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 21; FISCHER u. TÜLLNER, ebenda 35; FISCHER u. ACH, ebenda 28.

2) Vergl. SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. 20.

3) Vergl. Chem. Zentralbl. 1903, II, wo auch die anderen Forscher zitiert sind.

kommt die Harnsäure häufig vor, fehlt aber bisweilen vollständig. Im Harne der Pflanzenfresser kommt sie regelmässig, obwohl nur spurenweise, in dem Harne des Menschen dagegen in zwar grösserer, aber jedenfalls nur geringer und schwankender Menge vor. Die Harnsäure ist auch spurenweise in mehreren Organen oder Geweben, wie Milz, Lungen, Herz, Pankreas, Leber (besonders bei Vögeln) und Gehirn gefunden worden. Im Vogelblute soll sie regelmässig vorkommen. Im Menschenblute kommt sie unter normalen Verhältnissen höchstens spurenweise vor. Unter pathologischen Verhältnissen ist sie in vermehrter Menge im Blute bei Pneumonie und Nephritis, besonders aber bei Leukämie und bisweilen auch bei Arthritis gefunden worden. Harnsäure kommt übrigens in reichlicher Menge in Gichtknoten, gewissen Harnkonkrementen und im Guano vor. Im Harne der Insekten und einiger Schnecken, wie auch in den Flügeln einiger Schmetterlinge, deren weisse Farbe sie bedingt, ist sie auch nachgewiesen worden (HOPKINS)[1].

Vorkommen der Harnsäure.

Die Menge der mit dem Harne ausgeschiedenen Harnsäure ist beim Menschen bedeutenden Schwankungen unterworfen, beträgt aber bei gemischter Kost im Mittel 0,7 g pro 24 Stunden. Das Verhältnis der Harnsäure zum Harnstoff bei gemischter Kost schwankt ebenfalls sehr bedeutend, wird aber gewöhnlich als Mittel gleich 1 : 50 à 1 : 70 gesetzt. Bei Neugeborenen und in den ersten Lebenstagen ist die Harnsäureausscheidung relativ reichlicher, und die Relation Harnsäure : Harnstoff hat man gleich 1 : 6,42 — 17,1 gefunden.

Grösse der Ausscheidung.

Während man früher der Eiweissnahrung eine die Harnsäureausscheidung steigernde Wirkung zuschrieb, ist es nunmehr durch die Untersuchungen von HIRSCHFELD, ROSENFELD und ORGLER, SIVÉN, BURIAN und SCHUR[2]) u. a. sicher festgestellt worden, dass eine eiweissreiche Nahrung nicht an und für sich, sondern nur in dem Masse, wie sie Nukleine oder Purinkörper enthält, die Harnsäureausscheidung erhöht. Hierdurch erklärt sich auch die recht allgemeine Angabe, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure bei vegetabilischer Nahrung kleiner als bei Fleischnahrung ist, wo ihre Menge bis auf 2 g und darüber pro 24 Stunden ansteigen kann[3]).

Einfluss der Nahrung.

Über den Einfluss von anderen Umständen wie auch von verschiedenen Stoffen auf die Harnsäureausscheidung sind die Angaben mehr widersprechend, was teils daher rührt, dass die älteren Untersuchungen nach einer ungenauen Methode (der Methode von HEINTZ) ausgeführt wurden, und teils daher, dass die Grösse der Harnsäureausscheidung auch von individuellen Verschiedenheiten

1) Philos. Trans. Roy. Soc. **186**, B, S. 661.

2) Man vergl. die ausführliche Literaturübersicht bei WIENER, Die Harnsäure in: Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902.

3) RANKE, Beobacht. u. Vers. über die Ausscheid. der Harnsäure etc., München 1858; MARES. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888; HORBACZEWSKI, Wien. Sitzungsber. **100**, Abt. 3. Rücksichtlich der Wirkung verschiedener Kost vergl. man, ausser den oben zitierten Verff., besonders A. HERMANN, Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genussmitteln etc. Arch. f. klin. Med. **43** und CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **33**.

abhängig ist. So gehen z. B. die Angaben über die Wirkung des Wassertrinkens[1]) und die Wirkung der Alkalien[2]) sehr auseinander. Gewisse Arzneimittel, wie Chinin und Atropin, vermindern, andere dagegen, wie das Pilokarpin und, wie es scheint, auch die Salicylsäure[3]), vermehren die Harnsäureausscheidung.

Wirkung verschiedener Umstände auf die Harnsäureausscheidung.

Über das Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt. In akuten, mit Krise verlaufenden Krankheiten soll die Harnsäure nach stattgefundener Krise in vermehrter Menge ausgeschieden werden; wogegen die ältere Annahme, dass die Harnsäure im Fieber regelmässig vermehrt werde, vielfach bestritten wird. Ebenso unsicher und einander widersprechend sind die Angaben über die Harnsäureausscheidung bei der Gicht und bei Nephritis. In der Leukämie ist dagegen in den meisten Fällen die Ausscheidung sowohl absolut wie im Verhältnis zu der des Harnstoffes gesteigert, und das Verhältnis zwischen Harnsäure und Harnstoff (Gesamtstickstoff in Harnstoff umgerechnet) kann in der lienalen Leukämie sogar auf 1 : 9 heraufgehen, während es im normalen Zustande nach den Angaben verschiedener Forscher gleich 1 : 40 à 66 à 100 ist[4]).

Harnsäureausscheidung.

Die *Entstehung der Harnsäure* im Organismus. Nachdem HORBACZEWSKI als erster gezeigt hatte, dass aus nukleinreicher Milzpulpa und aus Nukleinen Harnsäure durch Oxydation ausserhalb des Organismus entstehen kann, zeigte er ferner, dass auch das Nuklein nach Einverleibung in den Tierkörper eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirkt. Diese Beobachtungen sind dann durch die Arbeiten einer grossen Anzahl von Forschern bestätigt und erweitert worden, und es steht nunmehr fest, dass Harnsäure sowohl ausserhalb wie innerhalb des Tierkörpers aus Purinbasen entstehen kann, und ferner, dass nukleinreiche Nahrung (namentlich die Thymusdrüse) die Ausscheidung der Harnsäure und der Purinbasen (Alloxurbasen) erhöht[5]). Die ursprüngliche Ansicht von HORBACZEWSKI, dass die Nukleine nicht direkt, sondern indirekt durch die von ihnen hervorgerufene Leukocytose mit nachfolgendem Zerfall der Leukocyten die vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, hat man jedoch fast allgemein verlassen. Nunmehr nimmt man eine direkte Entstehung der Harnsäure aus den Nukleinen durch Überführung der Purinbasen der letzteren in Harnsäure allgemein an.

Harnsäure aus Nukleinen.

Den Ursprung der Harnsäure, insoferne als es um ihre Entstehung aus Nukleinbasen sich handelt, hat man also teils in den Nukleinen der zerfallenen

1) Vergl. SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. **46**, wo man die einschlägige Literatur findet.

2) Vergl. CLAR, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1888; HAIG, Journ. of Physiol. **8** und A. HERMANN, Arch. f. klin. Med. **43**.

3) Vergl. BOHLAND, zit. nach MALYS Jahresber. **26**; SCHREIBER u. ZAUDY, ebenda **30**.

4) Bezüglich der umfangreichen Literatur über die Harnsäureausscheidung in Krankheiten muss auf grössere Werke über innere Krankheiten hingewiesen werden.

5) Da der Umfang dieses Buches eine Wiedergabe der zahlreichen Arbeiten über diesen Gegenstand nicht gestattet, wird hier auf die Arbeit von WIENER über die Harnsäure, Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902, hingewiesen.

Körperzellen und teils in den mit der Nahrung eingeführten Nukleinen oder freien Purinbasen zu suchen. Man kann also mit BURIAN und SCHUR[1]) für die Harnsäure wie für die Harnpurine überhaupt (sämtliche Purinstoffe im Harne, die Harnsäure mit einbegriffen) zwischen einem endogenen und exogenen Ursprunge unterscheiden. Die Menge der endogen entstandenen Harnpurine suchten BURIAN und SCHUR durch eine sonst völlig hinreichende, aber möglichst purinfreie Nahrung beim Menschen festzustellen, und sie fanden, dass dieser Wert für jedes Individuum eine konstante Grösse darstellt, während er dagegen für verschiedene Individuen eine wechselnde ist. Andere Forscher wie SCHREIBER und WALDVOGEL und LOEWI[2]) sind allerdings zu etwas abweichenden Resultaten gelangt oder geben den Beobachtungen eine andere Deutung; dies ändert aber nicht das Wesentliche, nämlich, dass die aus Nukleinen stammende Harnsäure teils endogenen und teils exogenen Ursprunges ist.

Endogene und exogene Harnpurine.

Bei dem Menschen und den Säugetieren stammt, wenn nicht alle, jedenfalls die unverhältnismässig grösste Menge der Harnsäure aus dem Nuklein, bezw. den Purinbasen. Bei den Vögeln liegt aber die Sache anders. Dass auch bei ihnen ein Teil der Harnsäure aus Purinkörpern entstehen kann, hat v. MACH[3]) gezeigt. Die Hauptmenge der Harnsäure wird aber bei ihnen unzweifelhaft durch eine Synthese gebildet.

Harnsäure bei Vögeln.

Durch die Zufuhr von Ammoniaksalzen wird die Harnsäurebildung bei Vögeln vermehrt (v. SCHRÖDER), und in derselben Weise wirkt bei ihnen auch der Harnstoff (MEYER und JAFFÉ). Nach Exstirpation der Leber bei Gänsen beobachtete MINKOWSKI eine sehr bedeutende Abnahme der Harnsäureausscheidung, während die Ausscheidung des Ammoniaks in entsprechendem Grade vermehrt war, was für eine Beteiligung des Ammoniaks an der Harnsäurebildung bei Vögeln spricht. MINKOWSKI hat ferner nach der Leberexstirpation auch reichliche Mengen Milchsäure im Harne der Tiere gefunden, und es wird hierdurch wahrscheinlich, dass bei den Vögeln die Harnsäure in der Leber aus Ammoniak und Milchsäure gebildet wird, wenn auch, wie SALASKIN und ZALESKI und LANG gezeigt haben, das nach der Leberexstirpation Primäre eine vermehrte Milchsäurebildung ist, die ihrerseits zu einer vermehrten Ausscheidung von Ammoniak (als Neutralisationsammoniak) führt. Den direkten Beweis für eine Harnsäurebildung aus Ammoniak und Milchsäure in der Vogelleber haben KOWALEWSKY und SALASKIN[4]) mittelst Durchblutungsversuche an der überlebenden Gänseleber geliefert. Sie beobachteten nämlich eine verhältnismässig reichliche Harnsäurebildung nach Zufuhr von Ammoniumlaktat und in noch höherem Grade nach

Harnsäurebildung bei Vögeln.

---

1) PFLÜGERS Arch. 80, 87 u. 94.

2) SCHREIBER u. WALDVOGEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42; O. LOEWI, ebenda 44 u. 45.

3) Ebenda 24.

4) v. SCHROEDER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2; MEYER u. JAFFÉ, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 10; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 21 u. 31; SALASKIN u. ZALESKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 29; LANG, ebenda 32; KOWALEWSKI u. SALASKIN, ebenda 33.

Argininzufuhr. Als das Material, aus welchem die Harnsäure durch Synthese in der Leber entstehen kann, bezeichnen sie auch nicht nur das Ammoniumlaktat sondern auch die Aminosäuren. Dass die letzteren, wie z. B. Leucin, Glykokoll und Asparaginsäure, die Harnsäureausscheidung bei Vögeln vermehren können, hat schon früher v. KNIERIEM[1]) gezeigt. Ob sie aber hierbei erst unter Abspaltung von Ammoniak zerfallen müssen, weiss man noch nicht.

Die Möglichkeit einer Harnsäurebildung mittelst der Milchsäure hat in anderer Weise WIENER[2]) bewiesen, nämlich durch Fütterungsversuche an Vögeln mit Harnstoff und Milchsäure und verschiedenen anderen stickstofffreien Substanzen, Oxy-, Keton- und zweibasischen Säuren der aliphatischen Reihe. Am wirksamsten als Harnsäurebildner erwiesen sich zweibasische Säuren mit einer Kette von 3 Kohlenstoffatomen oder deren Ureide, und WIENER ist daher der Ansicht, dass die wirksamen Substanzen erst in zweibasische Säuren übergeführt werden müssen. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes entsteht dann nach ihm das entsprechende Ureid, aus welchem darauf durch Anlagerung eines zweiten Harnstoffrestes die Harnsäure hervorgeht. Harnsäuresynthesen.

Unter den geprüften Substanzen zeigten sich indessen bei Versuchen mit isolierten Organen nur die Tartronsäure und deren Ureid, die Dialursäure, als wirksam, und WIENER nimmt deshalb ferner an, dass die anderen Säuren erst durch Oxydation oder Reduktion in Tartronsäure übergehen müssen. Aus der Milchsäure, $CH_3 . CH(OH) . COOH$, entsteht also zuerst Tartronsäure, $COOH . CH(OH) . COOH$. Durch Anlagerung eines Harnstoffrestes würde dann Harnsäuresynthesen.

Dialursäure $CO\left<\begin{matrix}NH-CO\\NH-CO\end{matrix}\right>CHOH$ und aus der letzteren durch Anlagerung noch

eines zweiten Harnstoffrestes Harnsäure hervorgehen.

Inwieweit eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, lässt sich noch nicht sicher sagen. WIENER hat aber teils Versuche mitgeteilt, welche eine synthetische Harnsäurebildung in der isolierten Säugetierleber wahrscheinlich machen, und teils hat er an Menschen nach Verfütterung von Milchsäure und Dialursäure eine allerdings nur geringfügige Steigerung der Harnsäureausscheidung erzielt.

Das Organ der synthetischen Harnsäurebildung bei Vögeln scheint die Leber zu sein; und der Umstand, dass es MINKOWSKI[3]) gelungen ist, durch Leberexstirpation die Harnsäurebildung aufzuheben, spricht dafür, dass die Leber das einzige bei dieser Synthese beteiligte Organ ist. Falls eine Harnsäuresynthese auch bei Menschen und Säugetieren vorkommt, hat man auf Grund der Untersuchungen von WIENER die Leber wenigstens als eines der hierbei beteiligten Organe zu betrachten. Die oxydative Entstehung der Harn-

1) Zeitschr. f. Biologie **13**.

2) HOFMEISTERS Beitr. **2**, vergl. auch Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42** und Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1, 1902.

3) l. c.

säure aus Nukleinen hat man oft in Beziehung zu den Funktionen der Milz bringen wollen, für eine solche Annahme liegen aber keine bindenden Gründe vor. MENDEL und JACKSON haben sogar gezeigt, dass bei splenektomierten Hunden die Harnsäureausscheidung durch Verfütterung von Lymphdrüsen oder Pankreas fortwährend bedeutend vermehrt wird. Die Milz kann also jedenfalls nicht das wesentlichste Organ dieser Art von Harnsäurebildung sein. Die mit Leberauszügen ausgeführten Versuche (SPITZER und WIENER)[1]), in welchen es gelungen ist, Purinbasen in Harnsäure umzuwandeln, zeigen, dass auch die Leber dieselbe Fähigkeit, Harnsäure zu bilden, wie die Milz hat, und am wahrscheinlichsten dürfte es wohl auch sein, dass die Harnsäure in verschiedenen Organen, in welchen ein Zerfall nukleinhaltiger Gewebe geschieht, gebildet werden kann.

Organe der Harnsäurebildung.

In den Säugetierorganismus eingeführte Harnsäure wird, wie WÖHLER und FRERICHS zuerst für den Hund zeigten und mehrere Forscher[2]) später konstatiert haben, grösstenteils zerstört und mehr oder weniger vollständig in Harnstoff übergeführt. Die Verhältnisse scheinen jedoch hierbei nicht für alle Tiere dieselben zu sein. Beim Kaninchen geschieht nach WIENER der Abbau der Harnsäure durch das Glykokoll als Zwischenstufe. Über das Verhalten bei Fleischfressern sind die Angaben streitig. Nach einer älteren Ansicht, die auch durch neuere Untersuchungen, namentlich von SALKOWSKI, gestützt worden ist, soll beim Hunde die eingeführte Harnsäure zum Teil als Allantoin ausgeschieden werden, was nach MENDEL und BROWN auch für die Katze gilt. Die Richtigkeit dieser Ansicht wird allerdings von WIENER, POHL und PODUSCHKA[3]) geleugnet, doch dürfte man sie nicht als widerlegt betrachten können. Die Möglichkeit einer Harnsäurezersetzung mit Allantoin als Zwischenstufe kann man noch weniger für den Mensch in Abrede stellen.

Abbau der Harnsäure.

Die Zerstörung der Harnsäure scheint in mehreren Organen geschehen zu können, und auch in dieser Hinsicht sind die Verhältnisse bei verschiedenen Tieren etwas abweichend. Nach den hierüber vorliegenden Untersuchungen von CHASSEVANT und RICHET, ASCOLI, JACOBY und WIENER[4]) kommt der Hundeleber eine entschieden harnsäurezerstörende Fähigkeit zu, und ähnlich verhält sich die Schweineleber, während umgekehrt für die Rindsleber eine harnsäurebildende Tätigkeit erwiesen ist. Andere Organe, die ebenfalls eine harnsäurezerstörende Wirkung zeigen, sind nach WIENER die Nieren, die jedoch beim Hunde nur sehr schwach wirken, und die Muskeln.

Harnsäure zerstörende Organe.

---

1) WIENER l. c.; MENDEL u. JACKSON, Amer. Journ. of Physiol. **4**; SPITZER, PFLÜGERS Arch. **76**.

2) WÖHLER u. FRERICHS, Annal. d. Chem. u. Pharm. **65**. Im übrigen vergl. man WIENER, Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1.

3) WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40** u. **42** und Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**; PODUSCHKA, ebenda **44**; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **9**; MENDEL u. BROWN, Amer. Journ. of Physiol. **3**.

4) CHASSEVANT et RICHET, Compt. rend. soc. biol. **49**; ASCOLI, PFLÜGERS Arch. **72**; JAKOBY, VIRCHOWS Arch. **157**; WIENER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **42**.

Aus dieser Fähigkeit verschiedener Organe, die Harnsäure zu zerstören, folgt, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure kein sicheres Mass für die gebildete Säure sein kann. Die Annahme liegt nämlich nahe zur Hand, dass die im Körper gebildete Harnsäure ebenso wie die von aussen eingeführte zum Teil zerstört wird. BURIAN und SCHUR[1]) haben sogar einen Faktor, den sog. „Integrativfaktor", angegeben, mit dem man die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäuremenge multiplizieren muss, um die Menge der in derselben Zeit gebildeten Harnsäure finden zu können. Nach ihnen scheiden Karnivoren etwa $^1/_{20}$—$^1/_{30}$, das Kaninchen ungefähr $^1/_6$ und der Mensch reichlich $^1/_2$ der in die Zirkulation gelangten Harnsäure unverändert aus. Mass der Harnsäurezerstörung.

Eigenschaften und Reaktionen der Harnsäure. Die reine Harnsäure ist ein weisses, geruch- und geschmackloses, aus sehr kleinen rhombischen Prismen oder Täfelchen bestehendes Pulver. Die unreine Säure erhält man leicht in etwas grösseren, gefärbten Kristallen.

Bei rascher Kristallisation entstehen kleine, nur mit dem Mikroskope sichtbare, anscheinend ungefärbte, dünne, vierseitige rhombische Tafeln, welche durch Abrundung der stumpfen Winkel oft spulförmig erscheinen. Bisweilen sind die Täfelchen sechsseitig, unregelmässig ausgezogen; in anderen Fällen sind sie rektangulär, mit teils geraden, teils gezackten Seiten und in anderen Fällen wiederum zeigen sie noch mehr unregelmässige Formen, sogen. Dumbbells etc. Bei langsam stattfindender Kristallisation, wie z. B. wenn der Harn ein Sediment absetzt oder mit einer Säure versetzt worden ist, scheiden sich grössere, stets gefärbte Kristalle aus. Mit dem Mikroskope betrachtet, erscheinen diese Kristalle stets gelb oder gelbbraun gefärbt. Die gewöhnlichste Form ist die Wetzsteinform, entstanden durch Abrundung der stumpfen Winkel der rhombischen Tafel. Die Wetzsteine sind vielfach, zu zweien oder mehreren sich kreuzend, miteinander verwachsen. Ausserdem kommen auch Rosetten von prismatischen Kristallen, unregelmässige Kreuze, braungefärbte, rauhe, in Nadeln oder Prismen zerfallende Kristallmassen nebst verschiedenen anderen Formen vor. Harnsäurekristalle.

Die Harnsäure ist unlöslich in Alkohol und Äther, ziemlich leichtlöslich in siedendem Glyzerin, sehr schwerlöslich in kaltem Wasser, in 39480 Teilen bei 18° C nach HIS und PAUL. Bei derselben Temperatur sind nach ihnen in der gesättigten Lösung 9,5 p. c. der Harnsäure dissoziiert. Infolge der Zurückdrängung der Dissoziation durch Zusatz einer starken Säure ist die Harnsäure schwerlöslicher bei Gegenwart von Mineralsäuren. Von einer heissen Lösung von Natriumdiphosphat wird die Harnsäure gelöst, und bei Gegenwart von überschüssiger Harnsäure entstehen dabei Monophosphat und saures Urat. Das Natriumdiphosphat soll nach der gewöhnlichen Ansicht auch ein Lösungsmittel für die Harnsäure im Harne sein, während diese nach SMALE nur sehr wenig von dem Monophosphate gelöst wird. Ein wichtiges Lösungsmittel ist nach Löslichkeit.

1) PFLÜGERS Arch. 87.

RÜDEL[1]) der Harnstoff, eine Angabe, die indessen mit den Beobachtungen von HIS und PAUL nicht im Einklange ist. Die Harnsäure wird nicht nur von Alkalien und Alkalikarbonaten, sondern auch von mehreren organischen Basen, wie Äthyl- und Propylamin, Piperidin und Piperazin gelöst. Von konzentrierter Schwefelsäure wird die Harnsäure ohne Zersetzung gelöst. Von Pikrinsäure wird sie nach JAFFÉ[2]) sehr vollständig aus dem Harne gefällt. Mit Phosphorwolframsäure gibt sie bei Gegenwart von Salzsäure einen schokoladebraunen Niederschlag.

Salze. Die Harnsäure ist zweibasisch und bildet dementsprechend zwei Reihen von Salzen, neutrale und saure. Von den Alkaliuraten lösen sich die neutralen Kalium- und Lithiumsalze am leichtesten, das saure Ammonsalz am schwersten. Die sauren Alkaliurate sind sehr schwerlöslich und scheiden sich aus konzentrierteren Harnen beim Erkalten als Sediment (Sedimentum lateritium) aus. Die Salze mit alkalischen Erden sind sehr schwerlöslich.

Murexidprobe. Wird ein wenig Harnsäure in Substanz in einer Porzellanschale mit ein paar Tropfen Salpetersäure versetzt, so löst sich die Harnsäure unter starker Gasentwickelung beim Erwärmen, und nach dem vollständigen Eintrocknen auf dem Wasserbade erhält man einen schön roten Rückstand, welcher bei Zusatz von ein wenig Ammoniak eine (aus purpursaurem Ammon oder Murexid herrührende) schön purpurrote Farbe annimmt. Setzt man statt des Ammoniaks ein wenig Natronlauge (nach dem Erkalten) zu, so wird die Farbe mehr blau oder blauviolett. Diese Farbe verschwindet rasch beim Erwärmen (Unterschied von gewissen Xanthinstoffen). Die nun beschriebene Reaktion nennt man die *Murexidprobe*.

Reaktion von Denigès. Wird die Harnsäure durch vorsichtige Salpetersäureeinwirkung in Alloxan übergeführt und die überschüssige Säure vorsichtig verjagt, so erhält man mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und käuflichem (thiophenhaltigem) Benzol eine blaue Färbung (Reaktion von DENIGÈS)[3]).

Reduzierende Eigenschaften. Die Harnsäure reduziert eine alkalische Wismutlösung nicht, reduziert dagegen eine alkalische Kupferoxydhydratlösung. Bei Gegenwart von nur wenig Kupfersalz erhält man dabei einen aus harnsaurem Kupferoxydul bestehenden, weissen Niederschlag. Bei Gegenwart von mehr Kupfersalz scheidet sich rotes Oxydul aus. Die Verbindung der Harnsäure mit Kupferoxydul entsteht ebenfalls, wenn man Kupfersalz in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Urat mit Glukose oder Bisulfit reduziert.

Schiffs Reaktion. Versetzt man eine Lösung von Harnsäure in alkalikarbonathaltigem Wasser mit Magnesiamixtur und setzt darauf Silbernitratlösung hinzu, so entsteht ein gelatinöser Niederschlag von Silbermagnesiumurat. Bringt man auf Filtrierpapier, welches man vorher mit Silbernitratlösung benetzt hat, einen Tropfen einer Lösung

1) HIS jr. u. PAUL, Zeitschr. f. physiol. Chem. 31; SMALE, Zentralbl. f. Physiol. 9; RÜDEL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 30.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 10.

3) Journ. de Pharm. et de Chim. 18, zit. nach MALYS Jahresber. 18.

von Harnsäure in kohlensaurem Natron, so entsteht durch Reduktion des Silberoxydes ein braunschwarzer oder, bei Anwesenheit von nur 0,002 mg Harnsäure, ein gelber Fleck (SCHIFFs Reaktion).

Die Ausfällung von freier Harnsäure aus ihren Alkalisalzen durch Säuren kann nach GOTO durch Gegenwart von Thyminsäure oder Nukleinsäure mehr oder weniger verhindert werden [1]). Ob dieses Verhalten von physiologischer Bedeutung sei, steht noch dahin.

Darstellung der Harnsäure aus dem Harne. Normalen, filtrierten Harn versetzt man mit Salzsäure, 20—30 ccm Salzsäure von 25 p. c. auf je 1 Liter Harn. Nach 48 Stunden sammelt man die Kristalle und reinigt sie durch Auflösung in verdünntem Alkali, Entfärbung mit Tierkohle und Ausfällung mit Salzsäure. Grössere Mengen Harnsäure erhält man leicht aus Schlangenexkrementen durch Kochen derselben mit verdünnter Kalilauge von 5 p. c., bis kein Ammoniak mehr entweicht. In das Filtrat leitet man Kohlensäure, bis es kaum noch alkalisch reagiert, löst das ausgeschiedene und gewaschene saure Kaliumurat in Kalilauge und fällt die Harnsäure durch Eingiessen des Filtrates in überschüssige Salzsäure. Darstellung der Harnsäure.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harne. Die ältere, von HEINTZ herrührende Methode gibt selbst nach der neueren Modifikation derselben ungenaue Resultate und wird deshalb hier nicht weiter besprochen.

Die Methode von SALKOWSKI und LUDWIG [2]) besteht in den Hauptzügen darin, dass man die Harnsäure mit Silbernitratlösung aus dem mit Magnesiamixtur versetzten Harne fällt und die aus der Silberfällung freigemachte Harnsäure wägt. Bei Harnsäurebestimmungen nach dieser Methode arbeitet man oft nach folgendem, von E. LUDWIG herrührendem Verfahren, welches folgende Lösungen erfordert. Methode von Salkowski und Ludwig.

1. Eine ammoniakalische Silbernitratlösung, welche im Liter 26 g Silbernitrat und eine, zur vollständigen Wiederauflösung des bei Ammoniakzusatz zuerst entstandenen Niederschlages erforderliche Menge Ammoniak enthält. 2. Magnesiamixtur. Man löst 100 g kristallisiertes Chlormagnesium in Wasser, setzt erst so viel Ammoniak hinzu, dass die Flüssigkeit stark danach riecht, und dann eine zur Auflösung des Niederschlages erforderliche Menge Chlorammonium und füllt zuletzt zum Liter auf. 3. Eine Lösung von Schwefelnatrium. Man löst 10 g Ätznatron, welches frei von Salpetersäure und salpetriger Säure ist, in 1 Liter Wasser. Von dieser Lösung wird die Hälfte mit Schwefelwasserstoff vollständig gesättigt und dann mit der anderen Hälfte wieder vereinigt. Erforderliche Lösungen.

Die Konzentration der drei Lösungen ist so gewählt, dass je 10 ccm derselben für 100 ccm Harn vollständig ausreichen.

Von dem filtrierten, eiweissfreien — bezw. durch Aufkochen nach Zusatz einiger Tropfen Essigsäure von Eiweiss befreiten — Harne giesst man in ein Becherglas, je nach der Konzentration des Harnes, 100—200 ccm. In einem anderen Gefässe mischt man dann 10, bezw. 20 ccm Silberlösung mit 10, bezw. 20 ccm Magnesiamixtur und setzt Ammoniak, wenn nötig auch etwas Chlorammonium, bis das Gemenge wieder klar geworden ist, zu. Diese Lösung mischt man nun unter Umrühren mit dem Harne und lässt das Gemenge eine halbe bis eine Stunde ruhig stehen. Nachdem man sich davon überzeugt hat, dass die Lösung Silbersalz im Überschuss enthält, sammelt man den Niederschlag auf einem Saugfiltrum, wäscht mit ammoniakhaltigem Wasser aus und bringt

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 30.

2) SALKOWSKI, VIRCHOWs Arch. 52; PFLÜGERS Arch. 5 und Praktikum der physiol. u. pathol. Chem., Berlin 1893; LUDWIG, Wien. med. Jahrb. 1884 und Zeitschr. f. anal. Chem. 24.

ihn dann mit Hilfe eines Glasstabes und der Spritzflasche, ohne das Filtrum zu beschädigen, in dasselbe Becherglas zurück. Nun erhitzt man 10, bezw. 20 ccm der Schwefelalkalilösung, welche vorher mit ebensoviel Wasser verdünnt worden, zum Sieden, lässt diese Lösung durch das oben erwähnte Filtrum in das Becherglas, welches die Silberfällung enthält, einfliessen, wäscht mit heissem Wasser nach und erwärmt, unter Umrühren des Inhaltes, das Becherglas einige Zeit in dem Wasserbade. Nach dem Erkalten filtriert man in eine Porzellanschale, wäscht mit heissem Wasser nach, säuert das Filtrat mit etwas Salzsäure an, dampft auf etwa 15 ccm ein, setzt noch einige Tropfen Salzsäure zu und lässt 24 Stunden stehen. Die nach dieser Zeit auskristallisierte, auf einem kleinen, gewogenen Filtrum gesammelte Harnsäure wäscht man mit Wasser, Alkohol, Äther, Schwefelkohlenstoff und wiederum Äther aus, trocknet bei 100—110° C und wägt. Für je 10 ccm des wässerigen Filtrates muss man der direkt gefundenen Harnsäuremenge 0,00048 g zuzählen. Statt des gewogenen Papierfilters ist es besser, eines von LUDWIG konstruierten, mit Glaswolle beschickten, in ausführlicheren Handbüchern beschriebenen Glasrohres sich zu bedienen. Zu starkes oder zu langdauerndes Erwärmen mit dem Schwefelalkali ist zu vermeiden, weil sonst ein Teil der Harnsäure zersetzt wird.

Methode von Salkowski und Ludwig.

SALKOWSKI weicht von diesem Verfahren darin ab, dass er den Harn erst mit Magnesiamixtur (50 ccm auf 200 ccm Harn) fällt, mit Wasser auf 300 ccm auffüllt, filtriert und vom Filtrate 200 ccm mit 10—15 ccm einer 3 prozentigen Lösung von Silbernitrat fällt. Den Silberniederschlag schlemmt er in 200 bis 300 ccm mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuerten Wassers auf, zersetzt ihn mit Schwefelwasserstoff, erhitzt zum Sieden, kocht das Schwefelsilber mit Wasser aus, filtriert, konzentriert bis auf wenige Kubikzentimeter, setzt 5—8 Tropfen Salzsäure hinzu und lässt bis zum nächsten Tage stehen.

Verfahren nach Salkowski.

Die Methode von HOPKINS basiert auf der vollständigen Fällbarkeit der Harnsäure als Ammoniumurat, wenn der Harn mit Chlorammonium vollständig gesättigt wird. Die Harnsäure kann entweder, nachdem man sie mit Salzsäure frei gemacht hat, gewogen werden, oder man kann sie in verschiedener Weise, durch Titration mit Kaliumpermanganat oder nach dem KJELDAHL-verfahren bestimmen. Es sind mehrere Modifikationen dieser Methode von FOLIN, FOLIN und SCHAFFER, WÖRNER und JOLLES[1]) ausgearbeitet worden. Der letztgenannte führt die Harnsäure durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung in Harnstoff über, dessen Menge dann mit Bromlauge bestimmt wird. Hier soll nur die Methode von FOLIN-SCHAFFER beschrieben werden.

Methode von Hopkins.

Verfahren von FOLIN und SCHAFFER. Zu 300 ccm Harn setzt man 75 ccm einer Lösung, die im Liter 500 g Ammoniumsulfat, 5 g Uranacetat und 60 ccm 10 prozentiger Essigsäure enthält, und filtriert nach fünf Minuten. Durch diesen Zusatz entfernt man einen anderen, unbekannten Harnbestandteil (eine Proteinsubstanz?), der sonst die Harnsäure verunreinigt. Von dem Filtrate wurden 125 ccm (= 100 ccm Harn) mit 5 ccm konzentriertem Ammoniak versetzt. Nach 24 Stunden wird der Niederschlag abfiltriert und auf dem Filtrum mittelst Ammoniumsulfat chlorfrei gewaschen. Man spült dann den Niederschlag mit Wasser (insgesamt 100 ccm) in einen Kolben hinab, setzt 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure hinzu und titriert bei 60—63° C mit $\frac{N}{20}$ Kalium-

Verfahren von Folin-Schaffer.

1) HOPKINS, Journ. of Path. u. Bacteriol. 1893 und Proceed. Roy. Soc. **52**; FOLIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; FOLIN u. SCHAFFER, ebenda **32**; WÖRNER, ebenda **29**; JOLLES, ebenda **29** und Wien. med. Wochenschr. 1903.

permanganatlösung. 1 ccm dieser Lösung entspricht 3,75 mg Harnsäure. Wegen der merkbaren Löslichkeit des Ammoniumurates ist für je 100 ccm Harn eine Korrektur von 3 mg Harnsäure hinzuzufügen.

Bezüglich der zahlreichen anderen, vorgeschlagenen Methoden der Harnsäurebestimmung wird auf ausführlichere Handbücher, namentlich auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

Purinbasen (Alloxurbasen). Die im Menschenharne gefundenen Alloxurbasen (Purinbasen) sind *Xanthin*, *Guanin*, *Hypoxanthin*, *Adenin*, *Paraxanthin*, *Heteroxanthin*, *Episarkin*, *Epiguanin*, *1-Methylxanthin* und *Karnin*. Das Vorkommen von Guanin und Karnin (nach POUCHET) ist jedoch nach KRÜGER und SALOMON[1]) nicht sicher erwiesen. Die Menge sämtlicher dieser Stoffe im Harne ist äusserst gering und bei verschiedenen Individuen schwankend. FLATOW und REITZENSTEIN[2]) fanden in der Tagesmenge Harn 15,6—45,1 mg. Vermehrt ist die Menge der Alloxurbasen im Harne regelmässig nach Verfütterung von Kernnukleinen oder nukleinreicher Nahrung und nach einem reichlichen Zerfall von Leukocyten. Besonders vermehrt ist ihre Menge oft bei der Leukämie. Über die Menge dieser Stoffe in verschiedenen Krankheiten liegen übrigens eine Menge von Beobachtungen vor, die indessen, infolge der oft unzuverlässigen Bestimmungsmethoden, noch nicht sicher verwertbar sind. Übrigens ist zu bemerken, dass die drei Alloxurbasen, Heteroxanthin, Paraxanthin und 1-Methylxanthin, welche die Hauptmasse der Harnalloxurbasen darstellen, nach den Untersuchungen von ALBANESE, BONDZYNSKI und GOTTLIEB, E. FISCHER, M. KRÜGER und G. SALOMON und SCHMIDT[3]) aus den in unseren Genussmitteln vorkommenden Stoffen Theobromin, Koffein und Theophyllin im Körper entstehen. Man muss also auch bezüglich der Purinbasen zwischen einem endo- und exogenen Ursprunge derselben unterscheiden[4]). Da die vier eigentlichen Nukleinbasen und das Karnin schon in dem vorigen (Kap. 5 und 11) abgehandelt worden sind bleibt es hier nur übrig, die besonderen Harnpurinstoffe zu besprechen. Xanthinkörper.

```
                                                   HN—CO
                                                   |   |
Heteroxanthin, C6H6N4O2 = 7-Monomethylxanthin =   OC  C . N . CH3
                                                   |   ||    \
                                                   HN—C . N // CH
```

Heteroxanthin, $C_6H_6N_4O_2$ = 7-Monomethylxanthin ist zuerst von SALOMON im Harne nachgewiesen worden. Das Heteroxanthin ist identisch mit demjenigen Monomethylxanthin, welches nach Verfütterung von Theobromin oder Koffein in den Harn übergeht.

Das Heteroxanthin kristallisiert in glänzenden Nadeln und löst sich schwer in kaltem Wasser (1592 T. bei 18° C). Es ist leichtlöslich in Ammoniak und Alkalien. Das kristallisierende Natriumsalz ist in starker Lauge (33 p. c.) unlöslich und löst sich schwer in Wasser.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**; POUCHET, Contributions à la connaissance des matières extractives de l'urine, Thèse Paris 1880; zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 333 u. 335.

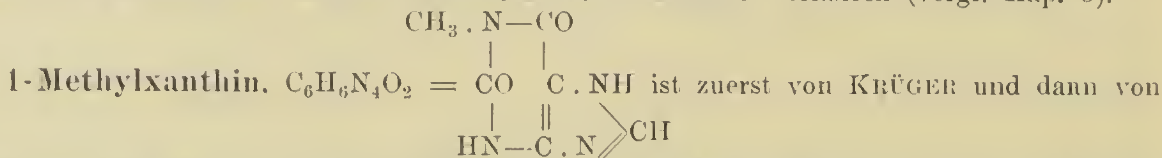
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1897.

3) ALBANESE, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32**; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**; BONDZYNSKI u. GOTTLIEB, ebenda **36** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **28**; E. FISCHER, ebenda **30**, S. 2405; KRÜGER u. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**; KRÜGER u. SCHMIDT, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **32** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**.

4) Vergl. BURIAN u. SCHUR, Fussnote 1, S. 494 und KAUFMANN u. MOHR, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **74**.

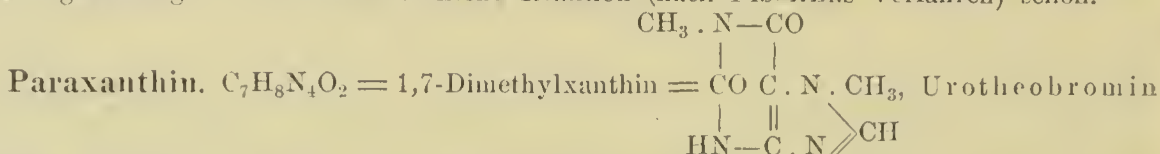
Heteroxanthin.

Das Chlorid kristallisiert schön, ist verhältnismässig schwerlöslich und wird von Wasser leicht in die freie Base und Salzsäure zerlegt. Das Heteroxanthin wird gefällt von Kupfersulfat und Bisulfit, Quecksilberchlorid, Bleiessig und Ammoniak und von Silbernitrat. Die Silberverbindung löst sich verhältnismässig leicht in verdünnter, warmer Salpetersäure; sie kristallisiert in kleinen rhombischen Blättchen oder Prismen, oft zu zweien verwachsen und so recht charakteristische, kreuzförmige Figuren bildend. Das Heteroxanthin gibt nicht die Xanthinreaktion, wohl aber die WEIDELsche Reaktion besonders nach FISCHERS Verfahren (vergl. Kap. 5).



1-Methylxanthin. $C_6H_6N_4O_2$ = CO C.NH ist zuerst von KRÜGER und dann von KRÜGER und SALOMON[1]) aus dem Harne isoliert und näher untersucht worden. Es ist in kaltem Wasser schwer, in Ammoniak und Natronlauge leichtlöslich und gibt keine schwer lösliche Natriumverbindung. In verdünnten Säuren ist es leichtlöslich; aus essigsaurer Lösung kristallisiert es in dünnen, meistens sechsseitigen Blättchen. Das Chlorid wird von Wasser in die Base und Salzsäure zerlegt. Das 1-Methylxanthin gibt kristallisierende Platin- und Golddoppelsalze. Es wird nicht von Bleiessig und in reinem Zustande auch nicht von ammoniakalischem Bleiessig gefällt. Mit Ammoniak und Silbernitrat gibt es eine gelatinöse Fällung. Die aus Salpetersäure kristallisierende Silbernitratverbindung stellt zu Rosetten vereinigte Nädelchen dar. Bei der Xanthinprobe mit Salpetersäure gibt es nach Zusatz von Natronlauge Orangefärbung. Gibt die WEIDELsche Reaktion (nach FISCHERS Verfahren) schön.

1-Methylxanthin.

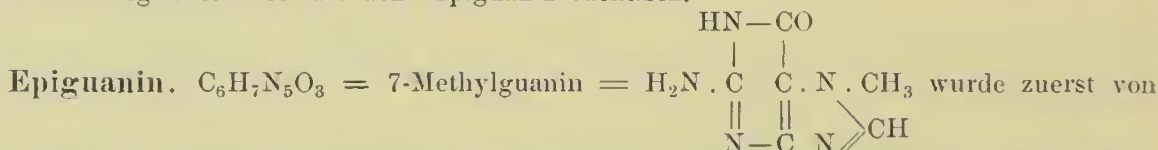


Paraxanthin. $C_7H_8N_4O_2$ = 1,7-Dimethylxanthin = CO C.N.CH_3, Urotheobromin (THUDICHUM) ist zuerst von THUDICHUM und SALOMON[2]) aus dem Harne isoliert worden. Es kristallisiert schön in sechsseitigen Tafeln oder in Nadeln. Die Natriumverbindung kristallisiert in rechtwinkligen Tafeln und Prismen und ist wie die Heteroxanthinverbindung in Lauge von 33 p. c. unlöslich. Aus der in Wasser gelösten Natriumverbindung scheidet es sich bei der Neutralisation kristallinisch aus. Das Chlorid ist leichtlöslich und wird von Wasser nicht zersetzt. Das Chloroplatinat kristallisiert sehr schön. Quecksilberchlorid fällt erst im Überschuss und nach längerer Zeit. Die Silbernitratverbindung scheidet sich aus heisser Salpetersäure beim Erkalten als weisse, seidenglänzende Kristallbüschel aus. Es gibt die WEIDELsche Reaktion, nicht aber die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Paraxanthin.

Episarkin nennt BALKE einen Purinkörper, welcher in Menschenharn vorkommt. Denselben Stoff hat SALOMON[3]) im Schweine- und Hundeharn wie auch im Harne bei Leukämie ebenfalls beobachtet. Als wahrscheinliche Formel für das Episarkin gibt BALKE $C_4H_6N_3O$ an. Das Episarkin ist fast vollständig unlöslich in kaltem Wasser, löst sich schwer in heissem, kann aber aus ihm in langen feinen Nadeln gewonnen werden. Es gibt weder die Xanthinreaktion mit Salpetersäure noch die WEIDELsche Reaktion. Mit Salzsäure und Kaliumchlorat gibt es einen weissen Rückstand, der von Ammoniakdampf violett wird. Gibt keine schwerlösliche Natriumverbindung. Die Silberverbindung ist schwerlöslich in Salpetersäure. Das Episarkin ist möglicherweise mit dem Epiguanin identisch.

Episarkin.



Epiguanin. $C_6H_7N_5O_3$ = 7-Methylguanin = H_2N.C C.N.CH_3 wurde zuerst von KRÜGER[4]) aus dem Harne dargestellt. Es kristallisiert, ist schwerlöslich in heissem Wasser oder in Ammoniak. Aus der heissen Lösung in 33 p. c. Natronlauge kristallisieren in der Kälte breite, glänzende Nadeln. Es löst sich leicht in Salzsäure oder Schwefelsäure. Gibt

Epiguanin.

---

[1]) KRÜGER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894; mit SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24**.

[2]) THUDICHUM, Grundzüge d. anal. und klin. Chemie, Berlin 1886; SALOMON, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1882 und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **16** u. **18**.

[3]) BALKE, Zur Kenntnis der Xanthinkörper, Inaug.-Diss., Leipzig 1893; SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

[4]) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894; KRÜGER u. SALOMON, Zeitschr. f. physiol. Chem. **24** u. **26**.

ein charakteristisches, in sechsseitigen Prismen kristallisierendes Chloroplatinat. Es wird weder von Bleiessig noch von Bleiessig und Ammoniak gefällt. Silbernitrat und Ammoniak geben eine gelatinöse Fällung. Gibt die Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali. Zu der WEIDELschen Probe (nach FISCHER) verhält es sich wie das Episarkin.

Zur Darstellung der Alloxurbasen aus dem Harne übersättigt man den letzteren mit Ammoniak und fällt das Filtrat mit Silbersalzlösung. Der Niederschlag wird dann mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die siedend heiss abfiltrierte Flüssigkeit wird zur Trockne verdunstet und der eingetrocknete Rückstand mit Schwefelsäure von 3 p. c. behandelt. Es werden dabei die Purinbasen gelöst, während die Harnsäure ungelöst zurückbleibt. Das neue Filtrat übersättigt man mit Ammoniak und fällt mit Silbernitratlösung. Will man statt mit Silberlösung nach KRÜGER und WULFF mit Kupferoxydul fällen, so erhitzt man den Harn zum Sieden und setzt unmittelbar nacheinander auf je 1 Liter Harn 100 ccm einer 50 prozentigen Natriumbisulfitlösung und 100 ccm einer 12 prozentigen Kupfersulfatlösung hinzu. Den vollständig ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit Salzsäure und Schwefelwasserstoff. Die Harnsäure bleibt grösstenteils auf dem Filtrum. Nähere Angaben über die weitere Verarbeitung der Lösung der Salzsäureverbindungen findet man bei KRÜGER und SALOMON (Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**) und bei HOPPE-SEYLER-THIERFELDER 7. Aufl. S. 154. Darstellung der Xanthinkörper aus dem Harne.

Quantitative Bestimmung der Alloxurbasen nach SALKOWSKI[1]). 400 bis 600 ccm des eiweissfreien Harnes werden, wie oben S. 499 bei der Beschreibung der Harnsäurebestimmung nach SALKOWSKI angegeben wurde, erst mit Magnesiamischung und dann mit einer Silbernitratlösung von 3 p. c. vollständig gefällt. Der vollständig ausgewaschene Silberniederschlag wird in etwa 600—800 ccm Wasser unter Zusatz von einigen Tropfen Salzsäure mit Schwefelwasserstoff zersetzt, zum Sieden erhitzt, heiss filtriert und dann zuletzt auf dem Wasserbade völlig zur Trockne verdunstet. Den Rückstand zieht man mit 25—30 ccm heisser Schwefelsäure von etwa 3 p. c. aus, lässt 24 Stunden stehen, filtriert von der Harnsäure ab, wäscht aus, macht das Filtrat ammoniakalisch, fällt die Xanthinstoffe wieder mit Silbernitrat aus, sammelt den Niederschlag auf ein kleines, chlorfreies Filtrum, wäscht sorgfältig aus, trocknet, äschert vorsichtig ein, löst die Asche in Salpetersäure und titriert mit Rhodanammonium nach VOLHARD. Die Rhodanammoniumlösung soll im Liter 1,2—1,4 g enthalten und ihr Titer wird mit einer Silbernitratlösung gestellt. Ein Teil Silber entspricht 0,277 g Alloxurbasenstickstoff, resp. 0,7381 g Alloxurbasen. Nach dieser Methode kann man die Harnsäure und die Alloxurbasen gleichzeitig in derselben Harnportion bestimmen[2]). Methode von Salkowski.

MALFATTI[3]) bestimmt den Alloxurbasenstickstoff in dem von der Harnsäure getrennten salzsäurehaltigen Filtrate. Dieses letztere wird nämlich erst mit Magnesia bis zur Vertreibung alles Ammoniaks eingedampft und dann zur KJELDAHL-Bestimmung verwendet. Verfahren von Malfatti.

Man hat auch den Alloxurbasenstickstoff als Differenz zwischen dem Harnsäurestickstoff und dem gesamten Alloxurkörperstickstoff des Silberniederschlages bestimmt (CAMERER, ARNSTEIN)[4]). Gegen dieses Verfahren ist eingewendet worden (SALKOWSKI), dass es nicht möglich ist, aus dem Silberniederschlage alles Ammoniak durch Auswaschen zu entfernen. Nach ARNSTEIN[5]) soll man dies indessen leicht durch Kochen des Niederschlages mit Wasser und etwas Magnesia erreichen können, und unter diesen Umständen dürfte auch diese Methode ganz brauchbar sein. Den Stickstoff bestimmt man nach KJELDAHL. Der Harnsäurestickstoff, mit 3 multipliziert, gibt die Menge der Harnsäure. Da man das Gemenge der Alloxurbasen im Harne nicht näher kennt, kann man den Alloxurbasenstickstoff immer auf eine bestimmte Alloxurbase, z. B. das Xanthin (CAMERER), umrechnen und die so gefundene Menge als Mass der Alloxurbasen benutzen. Indirekte Bestimmung.

Nach einem noch nicht veröffentlichten Verfahren von KRÜGER und SCHMID (HOPPE-SEYLER-THIERFELDER, Handbuch, 7. Aufl., S. 435) werden die Harnsäure und die Purinbasen mit Kupfersulfatlösung und Natriumbisulfit gemeinsam als Kupferoxydulverbindungen

1) PFLÜGERS Arch. **69**.

2) Bezüglich der näheren Details wird auf die Originalarbeit hingewiesen.

3) Zentralbl. f. innere Med. 1897.

4) CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **26**, **28**; ARNSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**.

5) SALKOWSKI l. c.; ARNSTEIN, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1898.

Verfahren von Krüger und Schmid. ausgefällt. Der Niederschlag wird in hinreichend viel Wasser mit Schwefelnatrium zersetzt; aus dem mit Salzsäure versetzten, stark konzentrierten Filtrate wird die Harnsäure ausgefällt und aus dem neuen Filtrate werden die Purinbasen wieder als Kupferoxydul- oder Silberverbindungen abgeschieden. Zuletzt wird der Stickstoff teils der Harnsäure und teils des Purinbasengemenges bestimmt.

Auf die anderen Methoden, von DENIGÈS und NIEMILOWICZ, und die für klinische Zwecke bestimmte Methode von HALL [1]) kann hier nicht eingegangen werden.

Oxalursäure. **Oxalursäure.** $C_3H_4N_2O_4 = (CON_2H_3).CO.COOH$. Diese Säure, deren Beziehung zu der Harnsäure und dem Harnstoffe schon oben besprochen worden ist, kommt nicht immer und jedenfalls nur spurenweise als Ammoniumsalz im Harne vor. Dieses Salz wird von $CaCl_2$ und NH_3 nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden, wobei es in Harnstoff und Oxalat sich zerlegt, gefällt.

Zur Darstellung der Oxalursäure aus dem Harne wird dieser letztere durch Tierkohle filtriert. Das von der Tierkohle zurückgehaltene Oxalurat kann mit siedendem Alkohol ausgezogen werden.

Oxalsäure, $C_2H_2O_4 = \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$, kommt als physiologischer Bestandteil im Harne in sehr geringer Menge, bis zu 0,020 g in 24 Stunden (FÜRBRINGER)[2]), vor. Nach der gewöhnlichen Anschauung findet sie sich im Harne als Calcium-

Oxalsäure. oxalat, welches von dem sauren Phosphate des Harnes in Lösung gehalten werden soll. Oxalsaurer Kalk ist ein häufiger Bestandteil von Harnsedimenten und kommt auch in gewissen Harnsteinen vor.

Die Abstammung der Oxalsäure des Harnes ist nicht genügend bekannt. Die von aussen aufgenommene Säure wird, wie es scheint, wenigstens zum Teil mit dem Harne wieder unverändert ausgeschieden [3]); und da mehrere vegetabilische Nahrungs- oder Genussmittel, wie Kohlarten, Spinat, Spargel, Sauerampfer, Äpfel, Trauben usw., Oxalsäure enthalten, nimmt man gewöhnlich an, dass die Oxalsäure im Harne wenigstens zum Teil von der Nahrung direkt

Abstammung der Oxalsäure. stammt. Dass die Oxalsäure im Tierkörper auch als Stoffwechselprodukt entstehen kann, geht daraus hervor, dass sie nach MILLS und LÜTHJE [4]) beim Hunde bei ausschliesslicher Ernährung mit Fleisch und Fett wie auch beim Hungern noch mit dem Harne ausgeschieden wird. Von einem stärkeren Eiweisszerfalle ist man auch geneigt, zum Teil die Oxalsäure herzuleiten, welche, wie REALE und BOERI und auch TERRAY gefunden haben, bei verminderter Sauerstoffzufuhr und gesteigertem Eiweisszerfall in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Das reine Eiweiss vermehrt indessen nach SALKOWSKI [5]) nicht die Menge der ausgeschiedenen Oxalsäure, welche dagegen nach Fleischgenuss, zum Teil infolge eines Gehaltes des Fleisches an Oxalsäure (SALKOWSKI), ansteigt. Leim und leimgebende Gewebe scheinen die Oxalsäureausscheidung zu vermehren, wogegen man nach Verfütterung von Nukleinen keine konstante Vermehrung beobachtet

1) NIEMILOWICZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; GITTELMACHER-WILENKO, ebenda **36**; HALL, Wien. klin. Wochenschr. **16**.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. **18**; vergl. auch DUNLOP, Zentralbl. f. Physiol. **10**.

3) Über das Verhalten der Oxalsäure im Tierkörper vergl. man auch Abschnitt 5 dieses Kapitels.

4) MILLS, VIRCHOWS Arch. **99**; LÜTHJE, Zeitschr. f. klin. Med. **35** (Literaturangaben).

5) REALE u. BOERI, Wien. med. Wochenschr. 1895; TERRAY, PFLÜGERS Arch. **65**; SALKOWSKI, Berl. klin. Wochenschr. 1900.

hat[1]). Man hat auch eine Entstehung der Oxalsäure durch unvollständige Verbrennung der Kohlehydrate angenommen, was nach den Arbeiten von HILDEBRANDT und P. MAYER[2]) vielleicht für abnorme Verhältnisse Geltung haben kann, während für die Annahme eines solchen Ursprunges der Säure unter physiologischen Verhältnissen keine genügenden Gründe vorliegen. Für die Annahme einer Oxalsäurebildung durch Oxydation der Harnsäure im Tierkörper liegen ebenfalls keine genügenden Gründe vor[3]). Abstammung der Oxalsäure.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung geschieht am besten nach dem von SALKOWSKI eingeführten Verfahren: Ausschütteln mit Äther aus dem angesäuerten Harne, wobei man in folgender Weise nach AUTENRIETH und BARTH[4]) verfahren kann.

Die Tagesmenge Harn wird mit $CaCl_2$ im Überschuss und überschüssigem Ammoniak gefällt. Nach 18—20 Stunden wird abgenutscht, wobei das Filtrat klar sein muss; der Niederschlag wird in wenig Salzsäure gelöst und 4—5 mal mit je 150—200 ccm Äther (dem 3 p. c. absoluter Alkohol zugesetzt sind) ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden durch ein trockenes Filtrum filtriert und nach Zufügen von etwa 5 ccm Wasser destilliert. Die rückständige, nötigenfalls mit wenig Tierkohle entfärbte Flüssigkeit wird mit Chlorcalcim und Ammoniak gefällt, nach einiger Zeit mit Essigsäure schwach angesäuert und zuletzt das Oxalat durch Glühen in Ätzkalk übergeführt und gewogen. Nachweis und Bestimmung.

Allantoin (Glyoxyldiureid), $C_4H_6N_4O_3 = OC\langle{NH . CH . HN \atop NH . CO \quad H_2N}\rangle CO$, kommt im Harne von Kindern innerhalb der ersten acht Tage nach der Geburt und in sehr kleiner Menge auch im Harne Erwachsener (GUSSEROW, ZIEGLER und HERMANN) vor. In etwas reichlicherer Menge findet es sich in dem Harne Schwangerer (GUSSEROW). Das Allantoin ist auch in dem Harne saugender Kälber (WÖHLER) und bisweilen auch im Harne anderer Tiere (MEISSNER) gefunden worden. Es findet sich ferner im Kindswasser und, wie zuerst VAUQUELIN und LASSAIGNE[5]) zeigten, in der Allantoisflüssigkeit der Kühe (woher der Name). Das Allantoin entsteht, wie oben erwähnt, aus der Harnsäure bei der Oxydation derselben ausserhalb des Tierkörpers, und man hat deshalb auch eine ähnliche Entstehung des Allantoins im Tierkörper, angenommen (vergl. oben S. 496). Das eingeführte Allantoin erscheint nach PODUSCHKA und MINKOWSKI[6]) bei Hunden fast vollständig, bei Menschen nur zu geringem Teil im Harne wieder. Bei Fleischfressern wird die Allantoinausscheidung nach MINKOWSKI, COHN, Vorkommen des Allantoins.

[1]) Vergl. STRADOMSKY, VIRCHOWS Arch. **163**; MOHR u. SALOMON, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70**; SALKOWSKI l. c.

[2]) HILDEBRANDT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**; P. MAYER, Zeitschr. f. klin. Med. **47**.

[3]) Vergl. WIENER, Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1.

[4]) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; AUTENRIETH u. BARTH, ebenda **35**.

[5]) ZIEGLER u. HERMANN bei GUSSEROW, Arch. f. Gynäkol. **3**. Beides zitiert nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 377; WÖHLER, Annal. d. Chem. u. Pharm. **70**; MEISSNER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) **31**; LASSAIGNE, Annal. de Chem. et Physiol. **17**.

[6]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**; MINKOWSKI, ebenda **41**.

SALKOWSKI, MENDEL und BROWN [1]) durch Verfütterung von Thymus oder Pankreas bedeutend gesteigert. Eine starke Allantoinausscheidung findet auch beim Hunde nach Vergiftung mit Diamid (BORISSOW), Hydroxylamin, Semikarbazid und Amidoguanidin (POHL) [2]) statt.

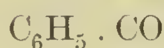
Das Allantoin ist eine in farblosen, oft zu sternförmigen Drusen vereinigten Prismen kristallisierende, in kaltem Wasser schwer, in siedendem leicht und auch in heissem Alkohol, kaum aber in kaltem oder in Äther, lösliche Substanz. Eine wässerige Allantoinlösung gibt mit Silbernitrat allein keinen Niederschlag; bei vorsichtigem Zusatz von Ammoniak entsteht dagegen ein in überschüssigem Ammoniak löslicher, weisser, flockiger Niederschlag, $C_4H_5AgN_4O_3$, welcher nach einiger Zeit aus sehr kleinen, durchsichtigen mikroskopischen Tröpfchen besteht. Der Gehalt des getrockneten Niederschlages an Silber ist 40,75 p. c. Eine wässerige Allantoinlösung wird von Merkurinitrat gefällt. Bei anhaltendem Kochen reduziert das Allantoin die FEHLINGsche Lösung. Es gibt die SCHIFFsche Furfurolreaktion weniger schnell und weniger intensiv als der Harnstoff. Die Murexidprobe gibt es nicht.

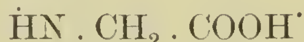
Eigenschaften und Reaktionen.

Das Allantoin stellt man am einfachsten aus Harnsäure durch Oxydation derselben mit Bleihyperoxyd dar. Zur Darstellung des Allantoins aus Harn kann man das Verfahren von LOEWY [3]) anwenden, dessen Prinzip folgendes ist. Der schwach saure Harn wird mit Merkuronitratlösung gefällt, das Filtrat mit H_2S behandelt und das neue Filtrat nach Entfernung des H_2S mit Magnesiumoxyd und Silbernitrat gefällt. Der abfiltrierte, ausgewaschene Niederschlag wird in warmem Wasser mit H_2S zerlegt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Den Rückstand extrahiert man mit heissem Wasser und fällt dann die erhaltene wässerige Lösung mit Merkurinitrat. Die ausgewaschene Fällung wird in Wasser mit H_2S zerlegt. Aus dem eingeengten Filtrate kristallisiert das Allantoin. Dieses Verfahren kann auch zur quantitativen Bestimmung des Allantoins dienen.

Darstellung und Nachweis.

Hippursäure (Benzoylaminoessigsäure), $C_9H_9NO_3 =$





$C_6H_5 . CO$
$HN . CH_2 . COOH$. Beim Sieden mit Mineralsäuren oder Alkalien wie auch bei der Fäulnis des Harnes zerfällt diese Säure in Benzoesäure und Glykokoll. Umgekehrt wird sie aus diesen zwei Komponenten beim Erhitzen im zugeschmolzenen Rohre unter Austritt von Wasser nach folgendem Schema gebildet: $C_6H_5 . COOH + NH_2 . CH_2 . COOH = C_6H_5 . CO . NH . CH_2 . COOH + H_2O$. Die Säure kann auch synthetisch aus Benzamid und Monochloressigsäure: $C_6H_5 . CO . NH_2 + CH_2Cl . COOH = C_6H_5CO . NH . CH_2 . COOH + HCl$, wie auch auf verschiedene andere Weisen, am einfachsten aus Glykokoll und Benzoylchlorid bei Gegenwart von Alkali, dargestellt werden.

Hippursäuresynthesen.

Die Hippursäure kommt in grösster Menge in dem Harne der Pflanzen-

1) MINKOWSKI l. c. und Zentralbl. f. innere Med. 1898; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**; SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1898; MENDEL u. BROWN, Amer. Journ. of Physiol. **3**.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**.

3) Ebenda **44**.

fresser, aber nur in geringer Menge in demjenigen der Fleischfresser vor. Die Menge der mit dem Harne des Menschen ausgeschiedenen Hippursäure ist bei gemischter Kost gewöhnlich kleiner als 1 g pro 24 Stunden; im Mittel beträgt sie 0,7 g. Nach reichlichem Genuss von Gemüse, namentlich von Obst, Pflaumen u. dergl., kann ihre Menge mehr als 2 g betragen. Ausser im Harne soll die Hippursäure angeblich auch im Schweisse, in Blut, Nebennieren der Rinder und in den Ichthyosisschuppen gefunden sein. Über die Menge der Hippursäure im Harne in Krankheiten ist kaum etwas Sicheres bekannt.

Vorkommen der Hippursäure.

Die *Entstehung der Hippursäure* im Organismus. Die Benzoesäure, bezw. die substituierten Benzoesäuren setzen sich im Körper in Hippursäure, bezw. substituierte Hippursäuren um. Ebenso gehen solche Stoffe in Hippursäure über, welche durch Oxydation (Toluol, Zimmtsäure, Hydrozimmtsäure) oder Reduktion (Chinasäure) in Benzoesäure verwandelt werden. Die Frage von dem Ursprunge der Hippursäure fällt daher auch in der Hauptsache mit der Frage von dem Ursprunge der Benzoesäure zusammen; denn die Entstehung des zweiten Komponenten, des Glykokolls, aus den Proteinsubstanzen im Tierkörper ist unzweifelhaft.

Entstehung der Hippursäure im Tierkörper.

Die Hippursäure findet sich im Harne hungernder Hunde (SALKOWSKI) wie auch im Hundeharne bei ausschliesslicher Fleischkost (MEISSNER und SHEPARD, SALKOWSKI u. a.)[1]). Dass die Benzoesäure in diesen Fällen von dem Eiweisse stammt, ist offenbar, und wie man allgemein annimmt rührt sie von der Eiweissfäulnis im Darme her. Unter den Produkten der Eiweissfäulnis ausserhalb des Körpers hat nämlich SALKOWSKI die Phenylpropionsäure, $C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$, gefunden, welche im Körper zu Benzoesäure oxydiert und, mit Glykokoll gepaart, als Hippursäure ausgeschieden wird. Die Phenylpropionsäure scheint ihrerseits aus der aus mehreren Proteinsubstanzen dargestellten Aminophenylpropionsäure hervorzugehen. Die Vermutung, dass die Phenylpropionsäure bei der Darmfäulnis aus dem Tryosin entstehe, scheint dagegen nach BAUMANN, SCHOTTEN und BAAS[2]) wenigstens in der Regel nicht zutreffend zu sein. Die Bedeutung der Darmfäulnis für die Entstehung der Hippursäure geht übrigens daraus hervor, dass nach kräftiger Desinfektion des Darmes mit Kalomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwinden kann (BAUMANN)[3]).

Entstehung bei der Eiweissfäulnis.

Das reichlichere Auftreten der Hippursäure im Harne der Pflanzenfresser könnte vielleicht zum Teil von einer mehr lebhaften Eiweissfäulnis im Darme dieser Tiere herrühren, scheint aber wesentlich durch den Gehalt der Pflanzennahrung an besonderen, Benzoesäure bildenden Substanzen bedingt zu sein. Dass die Hippursäure im Harne des Menschen bei gemischter Kost und besonders nach dem Genusse von Gemüse, Obst u. dergl. zum Teil aus besonderen, Benzoe-

Beziehung zu den Pflanzenstoffen.

1) SALKOWSKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **11**; MEISSNER u. SHEPARD, Unters. über das Entstehen der Hippurs. im tier. Org., Hannover 1866.

2) E. u. H. SALKOWSKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **12**; BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**; SCHOTTEN, ebenda 8; BAAS, ebenda **11**.

3) Ebenda **10**, S. 131.

säure bildenden aromatischen Substanzen, namentlich Chinasäure, hervorgeht, dürfte kaum zu bezweifeln sein.

Hippursäure und Harnsäure.

Die von WEISS und anderen vertretene Ansicht, dass zwischen Hippursäure- und Harnsäureausscheidung ein Parallelismus derart besteht, dass eine Steigerung der ersteren eine Verminderung der letzteren herbeiführt, und dass beispielsweise die Chinasäure eine der vermehrten Hippursäurebildung entsprechende Verminderung der Harnsäureausscheidung bewirken soll (WEISS, LEWIN), kann nicht als hinreichend begründet angesehen werden [1]) (HUPFER).

Ort der Hippursäuresynthese.

Als besonderes Organ der Hippursäuresynthese kann bei Hunden die Niere betrachtet werden (SCHMIEDEBERG und BUNGE) [2]). Bei anderen Tieren, wie beim Kaninchen, scheint die Hippursäurebildung auch in anderen Organen, wie in Leber und Muskeln, von statten zu gehen. Die Hippursäuresynthese ist also nicht ausschliesslich, wenn auch vielleicht bei einer bestimmten Tierart überwiegend, an ein bestimmtes Organ gebunden.

Kristallform und Löslichkeit.

Eigenschaften und Reaktionen der Hippursäure. Die Säure kristallisiert in halbdurchsichtigen, milchweissen, langen, vierseitigen rhombischen Prismen oder Säulen oder, bei rascher Ausscheidung, in Nadeln. Sie löst sich in 600 Teilen kaltem Wasser, bedeutend leichter in heissem. Von Alkohol wird sie leicht, von Äther schwerer gelöst. Von Essigäther wird sie leicht, etwa 12 mal leichter als von Äthyläther gelöst. In Petroleumäther löst sie sich dagegen nicht.

Eigenschaften und Reaktionen

Beim Erhitzen schmilzt die Hippursäure zuerst bei 187,5 ^{0} zu einer öligen Flüssigkeit, die beim Erkalten kristallinisch erstarrt. Bei fortgesetztem Erhitzen zersetzt sie sich, die Masse wird rötlich, gibt ein Sublimat von Benzoesäure und entwickelt anfangs einen eigentümlichen, angenehmen Heugeruch und später einen Geruch nach Blausäure. Durch dieses Verhalten wie auch durch die Kristallform und die Unlöslichkeit in Petroleumäther unterscheidet sich die Hippursäure leicht von der Benzoesäure. Mit dieser Säure hat sie dagegen die Reaktion von LÜCKE gemeinsam; d. h. nach Eindampfen mit starker Salpetersäure zur Trockne und Erhitzen des mit Sand verriebenen Rückstandes in einem Glasröhrchen entwickelt sie einen intensiven, bittermandelähnlichen Geruch von Nitrobenzol. Die Hippursäure gibt mit Basen in den meisten Fällen kristallisierende Salze. Die Verbindungen mit Alkalien und alkalischen Erden sind in Wasser und Alkohol löslich. Die Silber-, Kupfer- und Bleisalze sind in Wasser schwer löslich, das Eisenoxydsalz ist unlöslich.

Darstellung der Hippursäure.

Die Darstellung der Hippursäure geschieht am besten aus frischem Pferde- oder Kuhharn. Man kocht den Harn einige Minuten mit überschüssiger Kalkmilch. Aus der warm filtrierten, konzentrierten und dann abgekühlten Flüssigkeit fällt man die Hippursäure durch Zusatz von überschüssiger Salzsäure. Die stark gepressten Kristalle löst man in Kalkmilch unter Aufkochen, verfährt dann wie oben und fällt die Hippursäure zum zweiten Male aus dem stark konzentrierten Filtrate mit Salzsäure. Die Kristalle werden durch Umkristallisieren und (wenn nötig) Entfärben mit Tierkohle gereinigt.

1) WEISS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **25**, **27**, **38**; LEWIN, Zeitschr. f. klin. Med. **42**; HUPFER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**. Vergl. auch WIENER, Harnsäure, in Ergebnisse d. Physiol. **1**, Abt. 1.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**. Vergl. auch AR. HOFFMANN, ebenda **7** und KOCHS, PFLÜGERS Arch. **20**; BASHFORD u. CRAMER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **35**.

Die quantitative Bestimmung der Hippursäure im Harne kann in folgender Weise (BUNGE und SCHMIEDEBERG)[1]) geschehen. Man macht den Harn erst schwach alkalisch mit Soda, verdunstet ihn dann fast zur Trockne und laugt den Rückstand gründlich mit stärkstem Alkohol aus. Nach der Verdunstung des Alkohols löst man in Wasser, säuert mit Schwefelsäure an und extrahiert vollständig durch Schütteln (wenigstens 5 mal) mit neuen Portionen Essigäther. Den abgehobenen Essigäther wäscht man darauf wiederholt mit Wasser, welches mittelst eines Scheidetrichters entfernt wird, verdunstet ihn dann bei mässiger Temperatur und behandelt den eingetrockneten Rückstand wieder mit Petroleumäther, welcher Benzoesäure, Oxysäuren, Fett und Phenole löst, während die Hippursäure ungelöst zurückbleibt. Diesen Rückstand löst man nun in wenig warmem Wasser und verdunstet bei 50—60° C zur Kristallisation. Die Kristalle werden auf einem kleinen gewogenen Filtrum gesammelt. Die abfiltrierte Mutterlauge schüttelt man wiederholt mit Essigäther aus. Dieser letztere wird dann abgehoben und verdunstet; den Rückstand bringt man auf das obige, die ausgeschiedenen Kristalle enthaltende Filtrum, trocknet und wägt. Quantitative Bestimmung.

Phenacetursäure. $C_{10}H_{11}NO_3 = C_6H_5 . CH_2 . CO . HN . CH_2 . COOH$. Diese Säure, welche im Tierkörper durch eine Paarung der bei der Eiweissfäulnis entstehenden Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$, mit Glykokoll entsteht, ist von SALKOWSKI[2]) aus Pferdeharn dargestellt worden, kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharne vor.

Benzoesäure. $C_7H_6O_2 = C_6H_5 . COOH$, ist im Kaninchen- und zuweilen auch in geringer Menge im Hundeharne (WEYL und v. ANREP) beobachtet worden. Von JAARSVELD und STOKVIS und von KRONECKER wurde sie auch im Menschenharne bei Nierenleiden gefunden. Das Vorkommen von Benzoësäure im Harne scheint von einer fermentativen Zersetzung der Hippursäure herzuleiten zu sein. Eine solche Zersetzung findet nämlich in einem alkalischen oder eiweisshaltigen Harne sehr leicht statt (VAN DE VELDE und STOKVIS). Bei gewissen Tieren — Schwein und Hund — sollen die Organe (die Nieren) nach SCHMIEDEBERG und MINKOWSKI[3]) ein besonderes Enzym, das *Histozym* SCHMIEDEBERGS, enthalten, welches die Hippursäure unter Abscheidung von Benzoesäure spalten soll. Benzoesäure.

Ätherschwefelsäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen Phenole, als deren Muttersubstanz das Tryosin zu betrachten ist, und ferner auch Indol und Skatol. Diese Stoffe, die zwei letztgenannten, nachdem sie zu Indoxyl-, bezw. Skatoxyl oxydiert worden, gehen nach einer Paarung mit Schwefelsäure als Ätherschwefelsäuren in den Harn über. Die wichtigsten dieser Äthersäuren sind *Phenol-* und *Kresolschwefelsäure* — früher auch phenolbildende Substanz genannt — *Indoxyl-* und *Skatoxylschwefelsäure*. Zu derselben Gruppe gehören auch: die im Menschenharne nur in sehr geringer Menge vorkommende *Brenzkatechinschwefelsäure*, die nach Vergiftung mit Phenol auftretende *Hydrochinonschwefelsäure* und wahrscheinlich auch andere im Harne physiologisch vorkommende, noch nicht isolierte Äthersäuren. Die Ätherschwefelsäuren des Harnes sind von BAUMANN[4]) entdeckt und besonders studiert worden. Die Menge dieser Säuren im Menschenharne ist gering, der Pferdeharn enthält dagegen Ätherschwefelsäuren.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **6**. Bezüglich anderer Methoden, von BLUMENTHAL, sowie von PFEIFFER, BLOCH u. RIECKE vergl. man MALYS Jahresber. **30** u. **32**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

3) WEYL u. v. ANREP, Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**; JAARSVELD u. STOKVIS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **10**; KRONECKER, ebenda **16**; VAN DE VELDE u. STOKVIS, ebenda **17**; SCHMIEDEBERG, ebenda **14**, S. 379; MINKOWSKI, ebenda **17**.

4) PFLÜGERS Arch. **12** u. **13**.

reichlichere Mengen davon. Nach den Bestimmungen von v. d. VELDEN schwankt die Menge der gepaarten Schwefelsäure im Menschenharne pro 24 Stunden zwischen 0,094 und 0,620 g. Das Verhältnis der Menge der Sulfatschwefelsäure A zu der Menge der gepaarten Schwefelsäure B bei Gesunden nimmt man gewöhnlich durchschnittlich gleich 10 : 1 an. Es zeigt aber, wie schon BAUMANN und HERTER[1]) und nach ihnen viele andere Forscher gefunden haben, so grosse Schwankungen, dass es kaum erlaubt ist, eine Mittelzahl als die normale anzunehmen. Nach Einnahme von Phenol und gewissen anderen aromatischen Substanzen, wie auch bei reichlicher Fäulnis innerhalb des Organismus, nimmt die Ausscheidung der Ätherschwefelsäuren stark zu. Umgekehrt wird sie herabgesetzt durch alles, was die Eiweissfäulnis im Darme hemmt oder herabdrückt. Aus diesem Grunde kann sie durch Kohlehydrate und einseitige Milchnahrung[2]) stark herabgedrückt werden. Auch durch gewisse Arzneimittel, die eine antiseptische Wirkung haben, ist es in einzelnen Fällen gelungen, die Darmfäulnis und die Ätherschwefelsäureausscheidung herabzudrücken, doch sind die Angaben hierüber nicht einstimmig.[3])

Ausscheidungsgrösse der Ätherschwefelsäure.

Für das Studium der Intensität der Darmfäulnis unter verschiedenen Verhältnissen hat man im allgemeinen grosses Gewicht auf die Relation zwischen Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure oder zwischen der letzteren und der Sulfatschwefelsäure gelegt. Mit Recht haben indessen mehrere Forscher, F. MÜLLER, SALKOWSKI und v. NOORDEN[4]) scharf hervorgehoben, dass diese Relation von untergeordnetem Werte ist und dass man vielmehr die absoluten Werte zu beachten hat. Hierzu ist indessen zu bemerken, dass auch die absoluten Werte für die gepaarte Schwefelsäure so stark schwanken, dass wir gegenwärtig keine, sei es obere oder untere Grenze für die normalen Werte sicher angeben können.

Phenol- und p-Kresolschwefelsäure, $C_6H_5 . O . SO_2 . OH$ und $C_6H_4 \langle {O . SO_2 . OH \atop CH_3}$. Diese Säuren finden sich als Alkalisalze im Harne des Menschen, in welchem auch Orthokresol nachgewiesen worden ist. Die Menge der Kresolschwefelsäure ist bedeutend grösser als die der Phenolschwefelsäure. Bei quantitativen Bestimmungen wurden indessen allgemein die zwei aus den Äthersäuren frei gemachten Phenole nicht gesondert, sondern gemeinschaftlich als Tribromphenol bestimmt. Die Menge Phenole, welche aus den Ätherschwefel-

Phenol- und Kresolschwefelsäure.

1) V. D. VELDEN, VIRCHOWS Arch. **70**; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**.

2) Vergl. HIRSCHLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; BIERNACKI, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **49**; ROVIGHI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**; WINTERNITZ, ebenda; SCHMITZ, ebenda **17** u. **19**.

3) Vergl. BAUMANN u. MORAX, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; STEIFF, Zeitschr. f. klin. Med. **16**; ROVIGHI l. c.; STERN, Zeitschr. f. Hygiene **12**; BARTOSCHEWITSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; MOSSE, ebenda **23**.

4) F. MÜLLER, Zeitschr. f. klin. Med. **12**, S. 63; v. NOORDEN, ebenda **17**, S. 529; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chemie **12**.

säuren des Harnes sich abscheiden lässt, beträgt nach MUNK pro 24 Stunden 17—51 mg. Die früher allgemein geübte quantitative Bestimmungsmethode gibt indessen nach RUMPF wie nach KOSSLER und PENNY[1]) so ungenaue Resultate, dass neue Bestimmungen sehr wünschenswert erscheinen. Bei Pflanzennahrung ist die Menge dieser Ätherschwefelsäuren grösser als bei gemischter Kost. Nach Einnahme von Karbolsäure, welche zum grossen Teil innerhalb des Organismus durch eine Synthese in Phenolätherschwefelsäure, daneben aber auch in Brenzkatechin- und Hydrochinonschwefelsäure[2]) wie auch, wenn die zur Bindung der Phenole verfügbare Schwefelsäure nicht ausreicht, in Phenolglukuronsäure[3]) übergeht, wird die Menge des Phenols und der Ätherschwefelsäuren im Harne auf Kosten der Sulfatschwefelsäure bedeutend vermehrt.

Eine vermehrte Ausscheidung der Phenolätherschwefelsäuren kommt bei lebhafterer Darmfäulnis bei Stauungen des Darminhaltes, wie bei Ileus, diffuser Peritonitis mit Atonie des Darmes oder tuberkulöser Enteritis, nicht aber bei einfacher Obstruktion vor. Ebenso ist die Ausscheidung bei der Resorption von Fäulnisprodukten aus eiterigen Geschwüren oder Abscessen anderswo im Körper vermehrt. Bei verschiedenen anderen Krankheitszuständen hat man auch in einzelnen Fällen hohe Werte für die Phenolausscheidung gefunden[4]). Phenolausscheidung in Krankheiten.

Die Alkalisalze der Phenol- und Kresolschwefelsäuren kristallisieren in weissen, perlmutterglänzenden Blättchen, welche in Wasser ziemlich leicht löslich sind. Sie werden von siedendem, nur wenig aber von kaltem Alkohol gelöst. Beim Sieden mit verdünnten Mineralsäuren werden sie in Schwefelsäure und die entsprechenden Phenole zerlegt. Salze der Ätherschwefelsäuren.

Die Phenolschwefelsäuren sind von BAUMANN synthetisch aus Kaliumpyrosulfat und Phenol-, bezw. p-Kresolkalium dargestellt worden. Bezüglich ihrer Darstellung aus dem Harne, welche nach einer ziemlich komplizierten Methode geschieht, kann, wie auch bezüglich der allgemein bekannten Phenolreaktionen, auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zur quantitativen Bestimmung dieser Ätherschwefelsäuren bestimmte man früher durch Wägung die Menge Phenol, welche aus dem Harne als Tribromphenol abgeschieden wurde. Nunmehr führt man die Bestimmung nach der folgenden Methode aus.

Methode von KOSSLER und PENNY mit der Modifikation von NEUBERG[5]). Das dieser Methode zu grunde liegende Prinzip ist folgendes. Man setzt zu der phenolhaltigen Flüssigkeit erst $\frac{N}{10}$ Natronlauge bis zu ziemlich stark alkalischer Reaktion hinzu, erwärmt die Flüssigkeit in einer mit einem Glasstöpsel ver-

1) MUNK, PFLÜGERS Arch. 12; RUMPF, Zeitschr. f. physiol. Chem. 16; KOSSLER u. PENNY, ebenda 17.

2) Vergl. BAUMANN, PFLÜGERS Arch. 12 u. 13 und BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, S. 156.

3) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 14, S. 307.

4) Vergl. G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 (wo man auch Literaturangaben findet) und FEDELI, MOLESCHOTTS Unters. 15.

5) KOSSLER u. PENNY, Zeitschr. f. physiol. Chem. 17; NEUBERG, ebenda 27.

schliessbaren Flasche im Wasserbade und lässt dann $\frac{N}{10}$ Jodlösung in überschüssiger, genau abgemessener Menge zufliessen. Es entsteht hierbei zuerst Jodnatrium und Natriumhypojodit, welch' letzteres dann mit dem Phenol nach folgendem Schema Trijodphenol, bezw. Trijodkresol gibt: $C_6H_5OH + 3NaOJ = C_6H_2J_3 . OH + 3NaOH$. Nach dem Erkalten wird mit Schwefelsäure angesäuert, und man bestimmt darauf das überschüssige, nicht verbrauchte Jod durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Natriumthiosulfatlösung. Dieses Verfahren eignet sich ebenso gut zur Bestimmung des Parakresols. Von der verbrauchten $\frac{N}{10}$ Jodlösung zeigt 1 ccm 1,5670 mg Phenol oder 1,8018 mg Kresol an. Da die Bestimmung keinen Einblick in die wechselseitigen Mengenverhältnisse der zwei Phenole gewährt, muss natürlich die verbrauchte Jodmenge auf eines der beiden Phenole berechnet werden. Behufs der Ausführung einer solchen Bestimmung muss indessen der genügend konzentrierte, mit Schwefelsäure angesäuerte Harn vorerst destilliert und die Destillate einer umständlichen Reinigung durch Bleifällung und wiederholte Destillation (nach NEUBERG) unterworfen werden. Man vergl. hierüber die Arbeit von NEUBERG l. c. und HOPPE-SEYLER-THIERFELDERS Handbuch, 7. Auflage.

Methode von Kossler, Penny und Neuberg.

Die Methoden zur gesonderten Bestimmung der gepaarten Schwefelsäure und der Sulfatschwefelsäure sollen später, bei Besprechung der Methoden zur Bestimmung der Schwefelsäure des Harnes, abgehandelt werden.

Brenzkatechinschwefelsäure (und Brenzkatechin). Von BAUMANN ist diese Säure im Pferdeharne in ziemlich reichlicher Menge gefunden worden. Im Menschenharne kommt sie nur in äusserst geringer Menge und vielleicht nicht konstant vor; in reichlicherer Menge findet sie sich im Harne nach Einnahme von Phenol, Brenzkatechin oder Protokatechusäure.

Brenzkatechinschwefelsäure.

Bei ausschliesslicher Fleischkost kommt diese Säure nicht im Harne vor und sie dürfte deshalb aus dem Pflanzenreiche stammen. Wahrscheinlich rührt sie von der Protokatechusäure her, welche nach PREUSSE zum Teil als Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn übergeht. Zum Teil kann die Säure auch vielleicht von innerhalb des Organismus oxydiertem Phenol herrühren (BAUMANN und PREUSSE)[1]).

Brenzkatechin oder o-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, wurde zum ersten Male von EBSTEIN und MÜLLER in dem Harne eines Kindes beobachtet. Der zuerst von BÖDEKER[2]) im Menschenharne gefundene, reduzierende Stoff Alkapton, welcher lange Zeit als mit dem Brenzkatechin identisch betrachtet wurde, dürfte in den meisten Fällen Homogentisinsäure (selten Uroleucinsäure) gewesen sein (vergl. unten).

Das Brenzkatechin kristallisiert in Prismen, die in Alkohol, Äther und Wasser löslich sind. Es schmilzt bei 102—104° C und sublimiert in glänzenden Blättchen. Die wässerige Lösung nimmt bei Gegenwart von Alkali Sauerstoff aus der Luft auf wird grün, braun und schliesslich schwarz. Versetzt man eine sehr verdünnte Eisenchloridlösung mit Weinsäure, macht sie darauf mit Ammoniak alkalisch und setzt dann dieses Reagens zu einer wässerigen Brenzkatechinlösung, so erhält man eine violette oder kirschrote Flüssigkeit, die beim Übersättigen mit Essigsäure grün wird. Das Brenzkatechin wird von Bleiacetat gefällt Es reduziert eine ammoniakalische Silberlösung bei Zimmertemperatur und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme, dagegen nicht Wismutoxyd.

Brenzkatechin.

Ein brenzkatechinhaltiger Harn wird an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, bald dunkel und reduziert alkalische Kupferoxydlösung in der Wärme. Zum Nachweis des Brenzkatechins konzentriert man den Harn, wenn nötig, filtriert, kocht nach Zusatz von Schwefelsäure zur Entfernung des Phenols und schüttelt nach dem Erkalten wiederholt mit Äther aus. Von den vereinigten Ätherauszügen wird der Äther abdestilliert. Den Rück-

Nachweis des Brenzkatechins.

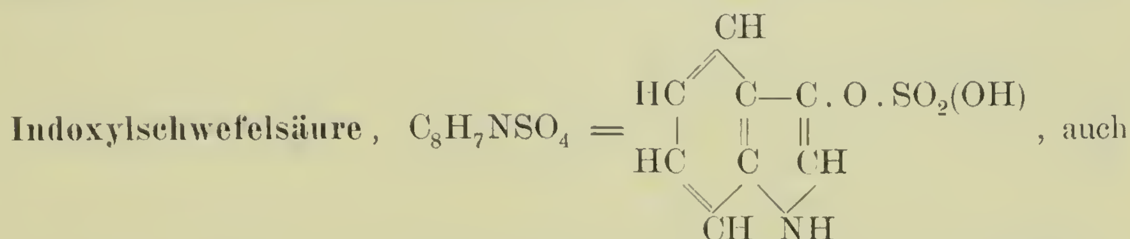
1) BAUMANN u. HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1**; PREUSSE, ebenda **2**; BAUMANN, ebenda **3**.

2) EBSTEIN u. MÜLLER, VIRCHOWS Arch. **62**; BÖDGEKER, Zeitschr. f. rat. Med. (3) **7**.

stand neutralisiert man mit Baryumkarbonat und schüttelt wiederum mit Äther. Das nach dem Verdunsten des Äthers zurückbleibende Brenzkatechin kann durch Kristallisation aus Benzol gereinigt werden.

Hydrochinon oder p-Dioxybenzol, $C_6H_4(OH)_2$, kommt oft nach Gebrauch von Phenol im Harne vor (BAUMANN und PREUSSE). Durch seine Zersetzungsprodukte bedingt es hauptsächlich die dunkle Farbe, welche solcher Harn, sogen. „Karbolharn" an der Luft annimmt. Als normaler Harnbestandteil kommt das Hydrochinon nicht, wohl aber nach Verabreichung von Hydrochinon, vor; nach LEWIN [1]) soll es als Ätherschwefelsäure in den Harn des Kaninchens, als Zersetzungsprodukt des Arbutins, übergehen können. Hydrochinon.

Das Hydrochinon bildet rhombische Kristalle, die in heissem Wasser, in Alkohol und Äther leicht löslich sind. Es schmilzt bei 169° C. Es reduziert wie das Brenzkatechin leicht Metalloxyde. Gegen Alkalien verhält es sich wie dieses, wird aber nicht von Bleiacetat gefällt. Durch Eisenchlorid und andere Oxydationsmittel wird es zu Chinon oxydiert, welch' letzteres an seinem eigentümlichen Geruche erkannt wird. Der Nachweis der Hydrochinonschwefelsäure im Harne geschieht nach demselben Prinzipe wie derjenige der Brenzkatechinschwefelsäure.



Indoxylschwefelsäure, $C_8H_7NSO_4$ = (Strukturformel), auch Harnindikan, früher Uroxanthin (HELLER) genannt, kommt in dem Harne als Alkalisalz vor. Diese Säure ist die Muttersubstanz des grössten Teils des Harnindigos. Als Mass der im Harne vorkommenden Menge Indoxylschwefelsäure (und Indoxylglukuronsäure) betrachtet man die Menge Indigo, welche aus dem Harne abgeschieden werden kann. Diese Menge beträgt nach JAFFÉ [2]) für den Menschen 5—20 mg pro 24 Stunden. Der Pferdeharn enthält etwa 25 mal so viel indigobildende Substanz wie der Menschenharn. Indigobildende Substanzen.

Die Indoxylschwefelsäure stammt, wie oben (S. 336) erwähnt worden ist, aus dem Indol, welches im Körper erst zu Indoxyl oxydiert wird und dann mit der Schwefelsäure sich paart. Nach subkutaner Injektion von Indol wird die Indikanausscheidung sehr bedeutend vermehrt (JAFFÉ, BAUMANN und BRIEGER). Ebenso wird sie bei Tieren durch Einführung von Orthonitrophenylpropiolsäure vermehrt (G. HOPPE-SEYLER) [3]). Das Indol wird bei der Eiweissfäulnis gebildet, und aus der Fäulnis der eiweissreichen Sekrete im Darme erklärt sich auch das Vorkommen des Indikans im Harne beim Hungern. Der Leim vermehrt die Indikanausscheidung dagegen nicht. Abstammung des Harnindikans.

Eine abnorm vermehrte Indikanausscheidung kommt bei solchen Krankheitsprozessen vor, welche mit Unwegsamkeit des Dünndarmes und einer infolge der lebhafteren Darmfäulnis reichlicheren Indolbildung im Darme einhergehen. Eine solche vermehrte Indikanausscheidung kommt, wie zuerst JAFFÉ zeigte, bei Unterbindung des Dünndarmes, nicht aber des Dickdarmes, bei Hunden vor, eine Beobachtung, welche durch die Versuche von ELLINGER und PRUTZ mit

1) VIRCHOWS Arch. 92.
2) PFLÜGERS Arch. 3.
3) JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1872; BAUMANN u. BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; G. HOPPE-SEYLER, ebenda 7 u. 8

„Gegenschaltung" von Darmschlingen in neuester Zeit noch weiter bestätigt wurde. ELLINGER und PRUTZ[1]) trennten bei Hunden eine Darmschlinge aus der Kontinuität, vereinigten ihr unteres Ende mit dem zuführenden, ihr oberes mit dem abführenden Darmlumen und erzeugten also durch die Antiperistaltik des gegengeschalteten Darmstückes eine Störung in der Fortbewegung des Darminhaltes. Es zeigte sich hierbei, dass Hindernisse im Dünndarme hohe Indikanausscheidung zur Folge hatten, während dagegen Hindernisse im Dickdarme keine solche Wirkung zeigten.

Indikan und Darmfäulnis.

Wie die im Darme kann auch die in anderen Organen und Geweben des Körpers verlaufende Eiweissfäulnis eine Vermehrung des Harnindikans herbeiführen. Einige Forscher, BLUMENTHAL, ROSENFELD und LEWIN, glaubten auch zeigen zu können, dass vermehrte Indikanausscheidung auch ohne Fäulnis durch einen vermehrten Gewebezerfall im Hunger und nach Phlorhizinvergiftung auftreten kann, eine Ansicht, die indessen von anderen Forschern, P. MAYER, SCHOLZ und ELLINGER[2]) lebhaft bekämpft wurde und noch strittig ist. Nach Vergiftung mit Oxalsäure fanden HARNACK und v. LEYEN eine vermehrte Indikanausscheidung, und MORACZEWSKI hat bei Diabetes einen bestimmten Parallelismus zwischen Indikan- und Oxalsäuremenge konstatieren können. SCHOLZ[3]) erhielt dagegen im Gegensatz zu HARNACK durch Oxalsäure keine Erhöhung der Indikanmenge.

Indikan und Eiweisszerfall.

Eine vermehrte Indikanausscheidung ist bei vielen Krankheiten beobachtet worden[4]) und hierbei ist auch die Phenolausscheidung fast regelmässig vermehrt. Ein phenolreicher Harn ist nicht immer reich an Indikan.

Das Kalisalz der Indoxylschwefelsäure, welches zuerst von BAUMANN und BRIEGER aus dem Harne mit Indol gefütterter Hunde rein dargestellt wurde, ist später von BAUMANN und THESEN[5]) in der Weise synthetisch dargestellt worden, dass sie erst durch Schmelzen von Phenylglycin-Orthokarbonsäure mit Alkali das Indoxylalkali und dann aus diesem mit Kaliumpyrosulfat das indoxylschwefelsaure Salz darstellten. Es kristallisiert in farblosen, glänzenden Tafeln oder Blättchen, welche in Wasser leicht, in Alkohol weniger leicht löslich sind. Von Mineralsäuren wird es in Schwefelsäure und Indoxyl gespaltet, welch' letzteres bei Luftabschluss in einen roten Körper, das Indoxylrot, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Oxydationsmitteln dagegen in Indigblau übergeht: $2C_8H_7NO + 2O = C_{16}H_{10}N_2O_2 + 2H_2O$. Auf diesem letzteren Verhalten gründet sich der Nachweis des Indikans.

Indoxylschwefelsaures Kali.

1) JAFFÉ, VIRCHOWS Arch. 70; ELLINGER u. PRUTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38.

2) BLUMENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901 Suppl. u. 1902, mit ROSENFELD, Charitéannalen 27; LEWIN, HOFMEISTERS Beitr. 1; MAYER, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902, Zeitschr. f. klin. Med. 47 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 29, 32; SCHOLZ, ebenda 38; ELLINGER, ebenda 39.

3) HARNACK, ebenda 29; SCHOLZ l. c.; MORACZEWSKI, Zentralbl. f. innere Med. 1903.

4) Vergl. JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. 3; SENATOR, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877; G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12 (enthält ältere Literatur); auch Berl. klin. Wochenschr. 1892.

5) BAUMANN mit BRIEGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3; mit THESEN, ebenda 23.

Bezüglich der ziemlich umständlichen Darstellung der Indoxylschwefelsäure als Kalisalz aus dem Harne muss auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden. Zum Nachweis des Harnindikans ist für gewöhnliche Fälle die folgende Methode von JAFFÉ-OBERMAYER, welche auch eine approximative Schätzung der Indikanmenge gestattet, genügend.

Indikanprobe.

Indikanprobe nach JAFFÉ-OBERMAYER. Als Oxydationsmittel hat JAFFÉ Chlorkalk benutzt, während OBERMAYER Eisenschlorid verwendet. Auch andere Oxydationsmittel wie Kaliumpermanganat, Kaliumbichromat, Alkalichlorat und Hydroperoxyd, letzteres von PORCHER und HERVIEUX[1]) empfohlen, sind vorgeschlagen und verwendet worden. Mit dem OBERMAYERschen Reagenze wird die Probe in folgender Weise ausgeführt.

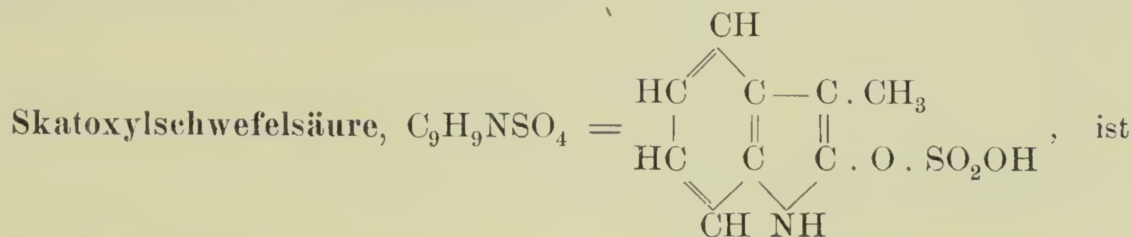
Obermayers Indikanprobe.

Der sauer reagierende, widrigenfalls mit Essigsäure schwach angesäuerte Harn (ELLINGER) wird mit Bleiessig, 1 ccm auf je 10 ccm Harn, gefällt. 20 ccm des Filtrates werden in einem Reagensglase, nach Zusatz von 2—3 ccm Chloroform, mit dem gleichen Volumen einer reinen konzentrierten Salzsäure (sp. Gew. 1,19), welche im Liter 2—4 g Eisenchlorid enthält, gemischt und unmittelbar darauf stark durchgeschüttelt. Das Chloroform färbt sich dabei, je nach dem Indikangehalte schwächer oder stärker blau von gelöstem Indigblau. Neben Indigblau wird leicht etwas Indigrot gebildet, dessen Entstehung man in verschiedener Weise erklärt hat. Die Menge davon wird grösser, wenn die Oxydation langsam verläuft, und namentlich, wenn die Zersetzung in der Wärme geschieht (man vergl. hierüber die Arbeiten von ROSIN, BOUMA, WANG, MAILLARD und ELLINGER[2]).

Quantitative Bestimmung.

Die Chloroformlösung des Indigos kann auch zur quantitativen Bestimmung, teils kolorimetrisch nach KRAUSS und ADRIAN[3]), durch Vergleich mit einer Chloroformindigolösung von bekanntem Gehalt, und teils durch Titration des Indigos als Indigosulfosäure mit Kaliumpermanganat nach WANG u. a. benutzt werden. Über die sicherste und zuverlässigste Bestimmungsmethode und namentlich über die Frage, ob und wie der Indigorückstand auszuwaschen ist (vergl. WANG, BOUMA und ELLINGER), hat man sich jedoch noch nicht einigen können, und aus dem Grunde wird hier nur auf die Arbeiten der oben zitierten Forscher hingewiesen.

Das Indol scheint auch in den Harn als eine Glukuronsäure, die *Indoxylglukuronsäure* (SCHMIEDEBERG), überzugehen. Bei Tieren hat man eine solche Säure nach Verabreichung des Natriumsalzes der o-Nitrophenylpropiolsäure in dem Harne gefunden (G. HOPPE-SEYLER)[4]).



Skatoxylschwefelsäure, $C_9H_9NSO_4$ = (Formel), ist

1) JAFFÉ, PFLÜGERS Arch. **3**; OBERMAYER, Wien. klin. Wochenschr. 1890; PORCHER u. HERVIEUX, Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**.

2) ROSIN, VIRCHOWS Arch. **123**; BOUMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**, **30**, **32**, **39**; WANG, ebenda **25**, **27**, **28**; ELLINGER, ebenda **38**; MAILLARD, Bull. soc. chim. Paris (3) **29** und Compt. rend. **136**.

3) KRAUSS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; ADRIAN, ebenda **19**; WANG, ebenda **25**.

4) SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **14**; G. HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **8**.

nicht mit Sicherheit als Bestandteil des normalen Harnes dargestellt worden, wogegen die Darstellung ihres Alkalisalzes aus diabetischem Harne einmal OTTO gelungen ist. Vielleicht kommt das Skatoxyl in normalem Harne als eine gepaarte Glukuronsäure vor (MAYER und NEUBERG)[1], und jedenfalls nimmt man in dem Harne das Vorkommen von Skatolchromogenen an, aus welchen bei der Zersetzung mit starker Säure und einem Oxydationsmittel rote und rotviolette Farbstoffe entstehen.

Skatoxylschwefelsäure.

Die Skatoxylschwefelsäure stammt, wenn sie im Harne vorkommt, aus bei der Fäulnis im Darme gebildetem Skatol, welches nach der Oxydation zu Skatoxyl mit Schwefelsäure sich paart. Dass in den Körper eingeführtes Skatol wenigstens zum Teil in den Harn als eine Ätherschwefelsäure übergeht, ist von BRIEGER gezeigt worden. Das Indol und das Skatol zeigen jedoch insoferne ein verschiedenes Verhalten, als, wenigstens beim Hunde, das Indol reichliche Mengen Ätherschwefelsäure, das Skatol dagegen nur unbedeutende Mengen davon gibt (MESTER)[2].

Abstammung der Skatoxylschwefelsäure.

Das Kaliumsalz der Skatoxylschwefelsäure kristallisiert; es löst sich in Wasser, schwerer in Alkohol. Von Eisenchlorid wird die wässerige Lösung stark violett, von konzentrierter Salpetersäure rot. Von konzentrierter Salzsäure wird das Salz unter Abscheidung von einem roten Niederschlage zersetzt. Die Natur der bei der Zersetzung der Skatoxylschwefelsäure entstehenden roten Farbstoffe wie auch die Beziehungen der letzteren zu anderen roten Harnfarbstoffen sind jedoch leider nur wenig bekannt. Bei der Destillation mit Zinkstaub geben die Skatolfarbstoffe Skatol.

Skatoxylschwefelsaures Kali.

Bei der JAFFÉschen Indikanprobe färben sich skatoxylhaltige Harne schon bei Zusatz von Salzsäure dunkelrot bis violett; mit Salpetersäure färben sie sich kirschrot, mit Eisenchlorid und Salzsäure beim Erwärmen rot. Der Farbstoff, welcher mit Zinkstaub Skatol liefert, kann dem Harne mit Äther entzogen werden. Skatoxylreiche Harne dunkeln beim Stehen an der Luft von der Oberfläche aus stark nach und können dabei rötlich, violett oder fast schwarz werden. ROSIN[3]) scheint der Ansicht zu sein, dass beim Menschen keine Skatolfarbstoffe vorkommen und dass die hierher gehörenden Beobachtungen auf Verwechselung mit Indigorot oder Urorosein beruhen. Man findet in der Tat auch bisweilen Angaben über rote „Skatolfarbstoffe", welche wie das Urorosein in Amylalkohol löslich, in Chloroform nicht löslich sind und deren Natur also zweifelhaft ist. Nur die Skatolbildung bei der Destillation mit Zinkstaub kann für die Skatolnatur eines Farbstoffes entscheidend sein.

Verhalten skatolhaltiger Harne.

Das Vorkommen der bei der Fäulnis ebenfalls auftretenden *Skatolkarbonsäure*, $C_9H_8N.COOH$, im normalen Harne ist von SALKOWSKI[4]) sehr wahrscheinlich gemacht worden.

1) OTTO, PFLÜGERS Arch. **33**; MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.
2) BRIEGER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **12** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **4**, S. 414, MESTER, ebenda **12**.
3) VIRCHOWS Arch. **123**.
4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

In den Tierkörper eingeführt, geht diese Säure unverändert in den Harn über. Mit Salzsäure und sehr verdünnter Eisenchloridlösung gibt sie eine intensiv violett gefärbte Lösung. Die Reaktion führt man mit einer wässerigen Lösung (1 : 10000) der Skatolkarbonsäure aus. Skatolkarbonsäure.

Aromatische Oxysäuren. Bei der Eiweissfäulnis im Darme entstehen, aus dem Tyrosin als Zwischenstufe, die Paraoxyphenylessigsäure und die Paraoxyphenylpropionsäure, welche beide zum allergrössten Teil unverändert in den Harn übergehen. Die Menge dieser Säuren ist gewöhnlich sehr klein. Sie wird aber unter denselben Verhältnissen wie die der Phenole vermehrt, und namentlich bei der akuten Phosphorvergiftung soll sie bedeutend vermehrt sein. Ein geringer Teil dieser Oxysäuren ist auch an Schwefelsäure gebunden.

Ausser diesen beiden, im Menschenharne regelmässig vorkommenden Oxysäuren kommen im Harne bisweilen auch andere Oxysäuren vor. Hierher gehören die Homogentisinsäure und die Uroleucinsäure, von welchen die erstgenannte in den meisten Fällen von Alkaptonurie den spezifischen Bestandteil des Harnes darstellt, ferner die bei akuter Leberatrophie von SCHULTZEN und RIESS im Harne gefundene Oxymandelsäure, die im Kaninchenharn nach Verfütterung von Tyrosin von BLENDERMANN gefundene Oxyhydroparakumarsäure, die nach BAUMANN[1]) zuweilen im Pferdeharn auftretende Gallussäure und die bisher nur im Hundeharne gefundene Kynurensäure (Oxychinolinkarbonsäure). Wenn auch nicht alle diese Säuren zu den physiologischen Harnbestandteilen gehören, so werden sie jedoch hier in einem Zusammenhange abgehandelt. Aromatische Oxysäuren.

Die **Paraoxyphenylessigsäure** $C_8H_8O_3 = C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2 . COOH}$ und die **p-Oxyphenylpropionsäure** (Hydroparakumarsäure) $C_9H_{10}O_3 = C_6H_4\langle^{OH}_{CH_2 . CH_2 . COOH}$ kristallisieren und sind beide in Wasser und in Äther löslich. Jene schmilzt bei 148°, diese bei 125° C. Beim Erwärmen mit dem MILLONschen Reagenze geben beide eine schön rote Farbe.

Zum Nachweis dieser zwei Oxysäuren verfährt man nach BAUMANN in folgender Weise. Man erwärmt den Harn, zur Vertreibung der flüchtigen Phenole, nach Zusatz von Salzsäure einige Zeit im Wasserbade. Nach dem Erkalten schüttelt man dreimal mit Äther aus und schüttelt darauf den Ätherauszug mit schwacher Sodalösung, welche die Oxysäuren aufnimmt, während der Rest der Phenole im Äther gelöst zurückbleibt. Die alkalische Lösung der Oxysäuren säuert man darauf schwach mit Schwefelsäure an, schüttelt abermals mit Äther aus, hebt den Äther ab, lässt ihn verdunsten, löst den Rückstand in wenig Wasser und prüft diese Lösung mit dem MILLONschen Reagenze. Die zwei Oxysäuren lassen sich am sichersten durch ihren verschiedenen Schmelzpunkt unterscheiden. Bezüglich des zur Isolierung und Trennung der zwei Oxysäuren voneinander dienenden Verfahrens wird auf ausführlichere Handbücher verwiesen. Nachweis der Oxysäuren.

Homogentisinsäure (Dioxyphenylessigsäure) $C_8H_8O_4 = C_6H_3\langle^{OH(1)}_{OH(4)}{}_{CH_2 . COOH(5)}$. Diese Säure ist von WOLKOW und BAUMANN entdeckt

1) SCHULTZEN u. RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; BLENDERMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 6, S. 257; BAUMANN, ebenda 6, S. 193.

worden. Sie isolierten dieselbe aus dem Harne in einem Falle von Alkaptonurie (vergl. weiter unten) und sie zeigten, dass die Eigentümlichkeiten des sogenannten Alkaptonharnes in diesem Falle von dieser Säure herrührten. Dieselbe Säure ist später von EMBDEN wie von GARNIER und VOIRIN, OGDEN, GARROD u. a. in anderen Fällen von Alkaptonurie gefunden worden. Auch die von MARSHALL und dann von GEYGER [1]) aus Alkaptonharn isolierte Glykosursäure scheint, wenigstens zum Teil, aus Homogentisinsäure zu bestehen.

Homogentisinsäure.

Die Menge der ausgeschiedenen Säure wird durch eiweissreiche Nahrung vermehrt. Eingabe von Tyrosin vermehrt nach WOLKOW und BAUMANN und EMBDEN bei Personen mit Alkaptonurie die Menge der Homogentisinsäure im Harne, und ähnliches gilt nach FALTA und LANGSTEIN [2]) auch für das Phenylalanin. Die letztgenannten Forscher fanden die aus verschiedenen Eiweissstoffen berechneten Tyrosinmengen nicht hinreichend als Quelle der ausgeschiedenen Homogentisinsäure und sie suchen deshalb auch den Ursprung der letzteren in dem Phenylalanin. Von dem eingeführten l-Phenylalanin wurden rund 90 p. c. und von dem razemischen Phenylalanin 50 p. c. als Homogentisinsäure ausgeschieden. WOLKOW und BAUMANN suchten die Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin durch abnorme Gärungsvorgänge in den oberen Teilen des Darmes zu erklären. Nach LANGSTEIN und FALTA scheint aber die Alkaptonurie eher eine Anomalie des intermediären Stoffwechsels zu sein.

Ursprung der Säure.

GARROD [3]), welcher selbst mehrere Fälle von Alkaptonurie beobachtete, hat auch Zusammenstellungen der bisher veröffentlichten, etwa 40 Fälle von Alkaptonurie gemacht. Er konnte hierdurch zeigen, dass diese Anomalie des Eiweissstoffwechsels öfters bei Männern als bei Weibern vorkommt, und ferner, dass Blutsverwandtschaft der Eltern (Geschwisterkinder) zur Alkaptonurie prädisponiert.

Die Homogentisinsäure gibt beim Schmelzen mit Kali Gentisinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) und Hydrochinon. In den Darmkanal des Hundes eingeführt, geht sie zum Teil in Toluhydrochinon über, welches in Form der Ätherschwefelsäure ausgeschieden wird. Die Homogentisinsäure ist auch von BAUMANN und FRÄNKEL [4]), aus Gentisinaldehyd als Ausgangsmaterial, synthetisch dargestellt worden.

Homogentisinsäure.

Die Säure kristallisiert mit 1 Mol. Wasser in grossen, durchsichtigen prismatischen Kristallen, die bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe des Kristallwassers undurchsichtig werden. Sie schmilzt bei 146,5—147° C. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, aber fast unlöslich in Chloroform und

1) WOLKOW u. BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; EMBDEN, ebenda **17** u. **18**; GARNIER u. VOIRIN, Arch. de Physiol. (5) **4**; OGDEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**; MARSCHALL, MALYS Jahresber. **17**; GEYGER, zit. nach EMBDEN l. c. **18**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

3) Medic. chirurg. Transact. 1899, Vol. **82** (wo alle damals bekannte Fälle zusammengestellt sind) ferner The Lancet 1901 u. 1902.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.

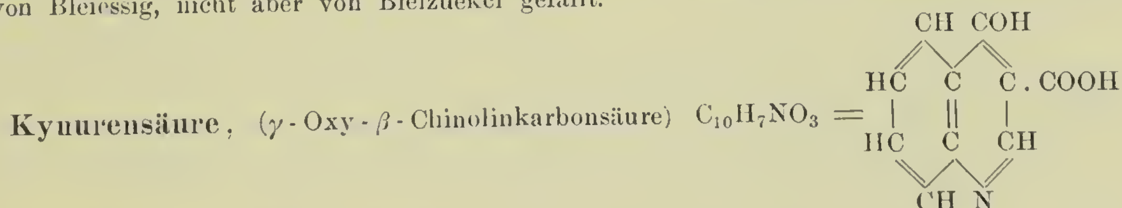
Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gärungsunfähig. Ihre wässerige Lösung zeigt des Verhalten des sogen. Alkaptonharnes. Sie wird also nach Zusatz von sehr wenig Natronlauge oder Ammoniak unter Aufnahme von Sauerstoff von der Oberfläche aus grünlich-braun verfärbt, und nach Umschütteln wird sie rasch dunkelbraun bis schwarz. Sie reduziert alkalische Kupferlösung schon bei schwachem Erwärmen und ammoniakalische Silberlösung sofort in der Kälte. Dagegen reduziert sie alkalische Wismutlösung nicht. Mit dem MILLONschen Reagenze gibt sie einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen hell ziegelrot wird. Eisenchlorid gibt eine rasch vorübergehende Blaufärbung der Lösung. Beim Sieden mit konzentrierter Eisenchloridlösung tritt Geruch nach Chinon auf. Mit Benzoylchlorid und Natronlauge gibt sie bei Gegenwart von Ammoniak das bei 204° C schmelzende Amid der Dibenzoylhomogentisinsäure, welches auch zur Isolierung der Säure aus dem Harne und Erkennung derselben benutzt werden kann (ORTON und GARROD). Unter den Salzen ist zu nennen das kristallwasserhaltige Bleisalz mit 34,79 p. c. Pb. Dieses Salz schmilzt bei 214—215° C. Eigenschaften.

Um die Säure aus dem Harne darzustellen, erhitzt man den Harn zum Sieden, setzt zu je 100 ccm 5—6 g festes Bleiacetat hinzu, filtriert sobald das Salz sich gelöst hat und lässt das Filtrat an einem kühlen Orte 24 Stunden zur Kristallisation stehen (GARROD). Das getrocknete, fein gepulverte Bleisalz wird in Äther aufgeschlemmt und durch einen Schwefelwasserstoffstrom vollständig zersetzt. Nach dem spontanen Verdunsten des Äthers erhält man die Säure in fast farblosen Kristallen (ORTON und GARROD)[1]. Darstellung.

Behufs der quantitativen Bestimmung hat BAUMANN ein Verfahren angegeben, nach welchem man die Säure durch Titration mit $\frac{N}{10}$ Silberlösung bestimmt. Hinsichtlich dieses Verfahrens wird auf die Arbeiten von BAUMANN, C. TH. MÖRNER und MITTELBACH hingewiesen. Ein anderes Verfahren rührt von DENIGÈS[2]) her. Quantitative Bestimmung.

Uroleucinsäure, $C_9H_{10}O_5$, nach HUPPERT wahrscheinlich eine Dioxyphenylmilchsäure, $C_6H_3(OH)_2 . CH_2 . CH(OH) . COOH$ Diese Säure ist von KIRK[3]) aus dem Harne von Kindern mit Alkaptonurie, wo sich auch Homogentisinsäure vorfand, dargestellt worden. Sie hat den Schmelzpunkt 130—133° C. In ihrem Verhalten zu Alkalien bei Luftzutritt, zu alkalischer Kupferlösung und ammoniakalischer Silberlösung wie auch zu MILLONs Reagens ähnelt sie der Homogentisinsäure sehr. Uroleucinsäure.

Oxymandelsäure, $C_8H_8O_4$, Paraoxyphenylglykolsäure, $HO . C_6H_4 . CH(OH) . COOH$ ist wie oben gesagt im Harne bei akuter Leberatrophie gefunden worden. Die Säure kristallisiert in seideglänzenden Nadeln. Sie schmilzt bei 162; sie ist leicht löslich in heissem, weniger in kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol und Äther, nicht aber in heissem Benzol. Sie wird von Bleiessig, nicht aber von Bleizucker gefällt. Oxymandelsäure.



1) ORTON u. GARROD, Journ. of Physiol. **27**; GARROD, ebenda **23**.

2) MITTELBACH, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71** (wo man die Arbeiten von BAUMANN u. MÖRNER findet); DENIGÈS, Chem. Zentralbl. 1897, I, S. 338.

3) HUPPERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. **23**; KIRK, Brit. med. Journ. 1886 u. 1888, Arch. f. Anat. u. Physiol. **23**.

ist eine bisher nur im Hundeharne gefundene Säure, deren Menge durch Fleischnahrung vermehrt wird. Nach den Beobachtungen von GLAESSNER u. LANGSTEIN [1]) scheint ihre Muttersubstanz unter den alkohollöslichen, durch Aceton fällbaren Produkten der Pankreasverdauung enthalten zu sein. Die Säure kristallisiert, löst sich nicht in kaltem Wasser, ziemlich gut in heissem Alkohol und gibt ein in dreieckigen farblosen Blättchen kristallisierendes Baryumsalz. Beim Erhitzen schmilzt die Säure und zerfällt in Kohlensäure und Kynurin. Beim Abdampfen auf dem Wasserbade mit Salzsäure und Kaliumchlorat zur Trockne, entsteht ein rötlicher Rückstand, der mit Ammoniak erst braungrün und dann smaragdgrün sich färbt (JAFFÉS Reaktion) [2]).

Kynurensäure.

Harnfarbstoffe und Chromogene. Die gelbe Farbe des normalen Harnes rührt vielleicht von mehreren Farbstoffen, zum allergrössten Teil aber von dem Urochrom her. Daneben scheint der Harn als regelmässigen Bestandteil eine sehr kleine Menge Hämatoporphyrin zu enthalten. Uroerythrin kommt ebenfalls oft, wenn auch nicht immer, im normalen Harne vor. Endlich enthält der gelassene Harn, wenn er der Einwirkung des Lichtes ausgesetzt gewesen ist, regelmässig einen gelben Farbstoff, das Urobilin, welches unter der Einwirkung von Licht (SAILLET) und Luft (JAFFÉ, DISQUÉ [3]) u. a.) aus einem Chromogen, dem Urobilinogen, hervorgeht. Ausser diesem Chromogen enthält der Harn jedoch auch verschiedene andere Stoffe, aus welchen durch Einwirkung von chemischen Agenzien Farbstoffe entstehen können. So können durch Einwirkung von Säuren Huminsubstanzen, zum Teil aus den Kohlehydraten des Harnes, entstehen (v. UDRÁNSZKY), abgesehen davon, dass solche Substanzen zuweilen auch aus den angewendeten Reagenzien, wie aus unreinem Amylalkohol, hervorgehen können (v. UDRÁNSZKY) [4]). Zu diesen, durch Säurewirkung unter Luftzutritt aus normalem Harne erhaltenen Huminkörpern sind zu rechnen: das Urophäin von HELLER; die von verschiedenen Forschern (PLÓSZ, THUDICHUM, SCHUNK) [5]) beschriebenen Uromelanine u. a. Aus der Indoxylschwefelsäure, bezw. der Indoxylglukuronsäure, lässt sich Indigblau (Uroglaucin von HELLER, Urocyanin, Cyanurin und andere Farbstoffe älterer Forscher [6]) abspalten. Aus den gepaarten Indoxyl- und Skatoxylsäuren können rote Farbstoffe entstehen, und solchen Ursprunges sind wahrscheinlich das Urrhodin (HELLER), das Urorubin (PLÓSZ), das Urohämatin (HARLEY) und vielleicht auch das Urorosein (NENCKI und SIEBER) [7]).

Farbstoffe und Chromogene.

Farbstoffe und Chromogene.

Auf die verschiedenen, als Zersetzungsprodukte aus normalem Harne erhaltenen Farbstoffe kann hier nicht des Näheren eingegangen werden. Das

1) HOFMEISTERS Beitr. **1**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**. Über Kynurensäure vergl. man ferner das Werk von HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl.; MENDEL u. JACKSON, Amer. Journ. of Physiol. **2**; MENDEL u. SCHNEIDER, ebenda **5**; CAMPS, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.

3) JAFFÉ, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1868 u. 1869 und VIRCHOWS Arch. **47**; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; SAILLET, Revue de médecine **17**, 1897.

4) v. UDRÁNSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**, **12** u. **13**.

5) PLÓSZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; THUDICHUM, Brit. med. Journ. **201** und Journ. f. prakt. Chem. **104**; SCHUNCK, zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 509.

6) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 161.

7) Über diese und andere rote Farbstoffe vergl. HUPPERT-NEUBAUER, S. 593 u. 597; NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (2) **26**.

Hämatoporphyrin ist schon in einem vorigen Kapitel (6. Blut) abgehandelt worden und wird übrigens am besten im Zusammenhange mit den pathologischen Harnfarbstoffen besprochen. Es bleiben hier also nur das Urochrom, das Urobilin und das Uroerythrin der Besprechung übrig.

Urochrom nennt GARROD den gelben Farbstoff des Harnes. Denselben Namen hatte schon früher THUDICHUM [1]) einem von ihm isolierten, weniger reinen Harnfarbstoffe gegeben. Nach GARROD ist das Urochrom eisenfrei aber stickstoffhaltig. Es steht, wie es scheint, in naher Beziehung zu dem Urobilin, denn einerseits hat GARROD durch Einwirkung von unreinem Aldehyd auf Urochrom einen urobilinähnlichen Farbstoff erhalten und andererseits soll nach RIVA [2]) das Urobilin bei vorsichtiger Oxydation mit Permanganat einen urochromähnlichen Stoff liefern können. Nach GARROD kann sogar das Urobilin in wässeriger, etwas Äther enthaltender Lösung durch Eindampfen auf dem Wasserbade in Urochrom übergehen. Die Möglichkeit, das Urochrom mittelst „aktiven" Acetaldehydes in Urobilin umzuwandeln, kann nach GARROD als Mittel zur Erkennung des ersteren dienen. Urochrom.

Das Urochrom ist nach GARROD amorph, braun, sehr leicht löslich in Wasser und Weingeist, schwerer löslich in absolutem Alkohol. Es löst sich nur wenig in Essigäther, Amylalkohol und Aceton; in Äther, Chloroform und Benzol ist es unlöslich. Es wird gefällt von Bleiacetat, Silbernitrat, Mercuriacetat, Phosphorwolfram- und Phosphormolybdänsäure. Beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat bleibt ein grosser Teil des Urochroms in Lösung. Das Urochrom zeigt keinen Absorptionsstreifen im Spektrum und es fluoresziert nicht nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink. Von Säuren wird es sehr leicht unter Bildung von braunen Substanzen zersetzt. Das Urochrom enthielt nach KLEMPERER [3]) 4,2 p. c. Stickstoff. Eigenschaften.

Die Darstellung des Urochroms geschieht nach einer ziemlich umständlichen Methode, die in erster Linie darauf basiert, dass das Urochrom beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat zum grössten Teil in Lösung bleibt. Setzt man dem Filtrate eine passende Menge Alkohol hinzu, so sammelt sich auf der Salzlösung eine klare, gelbe, alkoholische Schicht, welche das Urochrom enthält und zu weiterer Verarbeitung verwendet wird (vergl. GARROD, l. c.). KLEMPERER dagegen nimmt den Farbstoff aus dem Harne mit Tierkohle auf, wäscht mit Wasser, um Indikan und andere Stoffe zu entfernen, trocknet, extrahiert mit Alkohol und verwendet dann die alkoholische Lösung zur weiteren Reinigung nach GARROD. Darstellung.

Die quantitative Bestimmung des Urochroms kann nach KLEMPERER kolorimetrisch mit Hilfe einer Lösung von Echtgelb G geschehen. Wenn man 0,1 g dieses Farbstoffes in 1 Liter Wasser löst und von dieser Lösung 5 ccm mit Wasser zu 50 ccm verdünnt, so entspricht diese Lösung der Farbenstärke und Farbentönung einer Lösung von 0,1 p. c. Urochrom. Man hat also den Harn mit Wasser zu verdünnen, bis diese Farbenstärke erreicht wird. Der Vergleich geschieht in Gefässen mit planparallelen Wandungen. Quantitative Bestimmung.

1) GARROD, Proceed. Roy. Soc. **55**; THUDICHUM l. c.
2) GARROD, Journ. of Physiol. **21** u. **29**; RIVA, zit. nach HUPPERT-NEUBAUER, S. 524.
3) Berlin. klin. Wochenschr. **40**.

Urobilin.

Urobilin hat JAFFÉ[1]) einen zuerst von ihm aus dem Harne isolierten Farbstoff genannt, welcher wesentlich durch seine starke Fluoreszenz und sein Absorptionsspektrum charakterisiert ist. Es haben darauf andere Forscher nach verschiedenen Methoden aus dem Harne derartige Farbstoffe isoliert, die zwar untereinander kleine Differenzen zeigen, die aber im wesentlichen wie das JAFFÉsche Urobilin sich verhalten. Man hat deshalb auch von verschiedenen Urobilinen, wie von normalem, febrilem, physiologischem und pathologischem Urobilin gesprochen[2]). Die Möglichkeit, dass im Harne verschiedene Urobiline vorkommen können, ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; da aber das Urobilin eine leicht veränderliche, von anderen Harnfarbstoffen schwer zu reinigende Substanz ist, muss die Frage nach dem Vorkommen verschiedener Urobiline noch als eine offene bezeichnet werden. Nach SAILLET[3]) kommt im Menschenharne ursprünglich kein Urobilin, sondern nur eine Muttersubstanz desselben, das Urobilinogen, vor, aus dem das Urobilin im gelassenen Harne unter dem Einflusse des Lichtes entstehen soll.

Urobilinoide.

Urobilinähnliche Stoffe, sogen. Urobilinoide, hat man sowohl aus Gallen- wie aus Blutfarbstoff, und zwar sowohl durch Oxydation wie durch Reduktion, dargestellt. Aus dem Bilirubin hat MALY durch Reduktion mit Natriumamalgam sein Hydrobilirubin und DISQUÉ ein noch mehr urobilinähnliches Produkt gewonnen, während STOKVIS aus dem Cholecyanin durch Oxydation mit ein wenig Bleihyperoxyd ein Choletelin darstellen konnte, welches wesentlich wie das Urobilin sich verhielt. Aus dem Hämatin oder Hämatoporphyrin haben HOPPE-SEYLER, LE NOBEL, NENCKI und SIEBER durch Reduktion mit Zinn oder Zink und Salzsäure Urobilinoide erhalten, während MAC MUNN[4]) durch Oxydation von Hämatin mit Hydroperoxyd in schwefelsäurehaltigem Alkohol einen Farbstoff erhielt, der mit dem normalen Harnurobilin identisch sein soll. Es liegt auf der Hand, dass nicht alle diese Urobiline identisch sein können.

Zusammensetzung des Urobilins.

Nach der Ansicht vieler Forscher sollte das Urobilin mit dem Hydrobilirubin identisch sein. Nach den Untersuchungen von HOPKINS und GARROD[5]) ist diese Ansicht nicht richtig, denn, abgesehen von anderen kleineren Differenzen haben die beiden Stoffe eine wesentlich verschiedene Zusammensetzung. Das Hydrobilirubin enthält **C** 64,68; **H** 6,93; **N** 9,22 (MALY), während das Harnurobilin dagegen **C** 63,46; **H** 7,67 und **N** 4,09 p. c. enthält. Das Urobilin

1) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1868 u. 1869 und VIRCHOWS Arch. **47**.

2) Vergl. MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. **31** u. **35**; Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **14** und Journ. of Physiol. **6** u. **10**; BOGOMOLOFF, MALYS Jahresber. **22**; EICHHOLZ, Journ. of Physiol. **14**; AD. JOLLES, MALYS Jahresber. **61**.

3) Revue de médecine **17** (1897).

4) MALY, Annal. d. Chem. u. Pharm. **163**; DISQUÉ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**; STOKVIS, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, S. 211 u. 449; HOPPE-SEYLER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **7**; LE NOBEL, PFLÜGERS Arch. **40**; NENCKI u. SIEBER, Monatshefte f. Chem. **9** und Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **24**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. **31**.

5) Journ. of Physiol. **22**.

aus den Fäces, das Stereobilin, hat dieselbe Zusammensetzung wie das Harnurobilin mit 4,17 p. c. Stickstoff.

Das Harnurobilin kann also nicht mit dem Hydrobilirubin identisch sein; dies schliesst aber natürlich nicht die Möglichkeit aus, dass das Urobilin, einer allgemein verbreiteten Ansicht gemäss, aus dem Bilirubin (wenn auch nicht durch einfache Reduktion und Wasseraufnahme) im Darme entsteht. Für diese Ansicht sprechen auch mehrere sowohl physiologische wie klinische Beobachtungen[1]), unter denen zu nennen sind: das regelmässige Vorkommen im Darmkanale von aus Gallenfarbstoff unzweifelhaft entstandenem Stereobilin von derselben Zusammensetzung wie das Harnurobilin; die Abwesenheit von Urobilin im Harne von Neugeborenen wie auch bei vollständig gehindertem Zufluss von Galle zum Darme und umgekehrt die vermehrte Urobilinausscheidung bei stärkerer Darmfäulnis. Auf der anderen Seite gibt es aber Forscher, die, wesentlich auf klinischen Beobachtungen gestützt, den enterogenen Ursprung des Urobilins leugnen und das Urobilin durch eine Umwandlung des Bilirubins andererorts als im Darme, durch eine Oxydation desselben oder auch durch eine Umwandlung des Blutfarbstoffes, entstehen lassen[2]). Die Möglichkeit einer verschiedenartigen Entstehungsweise des Harnurobilins in Krankheiten ist allerdings nicht in Abrede zu stellen; dass aber dieser Farbstoff unter physiologischen Verhältnissen aus dem Gallenfarbstoffe im Darme gebildet wird, dürfte wohl kaum zu bezweifeln sein. Entstehungsweise des Urobilins.

Die Menge des Urobilins im Harne ist unter physiologischen Verhältnissen eine sehr wechselnde. SAILLET fand 30—130 mg und G. HOPPE-SEYLER 80 bis 140 mg in der 24 stündigen Harnmenge.

Über die Ausscheidung von Urobilin in Krankheiten liegen zahlreiche Beobachtungen von JAFFÉ, DISQUÉ, DREYFUSS-BRISSAC, GERHARDT, G. HOPPE-SEYLER[3]) u. a. vor. Die Menge ist vermehrt bei Blutergüssen, in solchen Krankheiten, die mit einer Zerstörung von Blutkörperchen verbunden sind, wie auch nach Einwirkung von einigen Blutgiften, wie Antifebrin und Antipyrin. Sie ist ferner vermehrt gefunden bei Fieber, Herzfehlern, Bleikolik, atrophischer Lebercirrhose, nach Behebung von Gallenstauung und namentlich reichlich bei dem sogen. Urobilinikterus. Urobilin in Krankheiten

Die Eigenschaften des Urobilins können je nach der Darstellungsweise und der Beschaffenheit des verwendeten Harnes etwas abweichend sein, und es können deshalb hier nur die wesentlichsten Eigenschaften erwähnt werden. Das Urobilin

1) Vergl. hierüber: FR. MÜLLER, Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur 1892; D. GERHARDT, Über Hydrobilirubin und seine Bez. zum Ikterus, Inaug.-Dissert., Berlin 1889; BECK, Wien. klin. Wochenschr. 1895; V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896.

2) Bezüglich der verschiedenen Theorien über die Entstehung des Urobilins vergl. man V. HARLEY, Brit. med. Journ. 1896; A. KATZ, Wien. med. Wochenschr. 1891, Nr. 28—32; GRIMM, VIRCHOWS Arch. **132**; ZOJA in Conferenze cliniche italiane Ser. **1** a Vol. 1. Conf. 7 a.

3) Hinsichtlich der hierher gehörenden Literatur wird auf die Dissertation von D. GERHARDT, Über Hydrobilirubin und seine Beziehungen zum Ikterus, Berl. 1889, wie auch auf G. HOPPE-SEYLER, VIRCHOWS Arch. **124**, hingewiesen.

Eigenschaften des Urobilins.

ist amorph, je nach der Darstellungsmethode braun, rötlich-braun, rot oder rotgelb. Es löst sich leicht in Alkohol, Amylalkohol und Chloroform, weniger leicht in Äther und in Essigäther. In Wasser ist es wenig löslich, die Löslichkeit wird jedoch durch die Gegenwart von Neutralsalzen erhöht. Durch vollständige Sättigung mit Ammoniumsulfat kann es, besonders nach Zusatz von Schwefelsäure, vollständig aus dem Harne gefällt werden (MEHY)[1]. Von Alkalien wird es gelöst und durch Säurezusatz aus der alkalischen Lösung wieder gefällt. Aus der sauren (wässerig-alkoholischen) Lösung wird es von Chloroform teilweise aufgenommen; Alkalilösungen entziehen aber dem Chloroform das Urobilin. Die neutralen oder schwach alkalischen Lösungen werden von einigen Metallsalzen (Zink und Blei) gefällt, von anderen, wie Quecksilberoxydsulfat, dagegen nicht. Von Phosphorwolframsäure wird es aus dem Harne gefällt. Das Urobilin gibt nicht die GMELINsche Gallenfarbstoffprobe. Dagegen gibt es mit Kupfersulfat und Alkali eine der Biuretprobe zum Verwechseln ähnliche Reaktion[2].

Optisches Verhalten.

Die neutralen alkoholischen Urobilinlösungen sind bei grösserer Konzentration braungelb, bei grösserer Verdünnung gelb oder rosafarbig. Sie zeigen eine starke grüne Fluoreszenz. Die säurehaltigen alkoholischen Lösungen sind, je nach der Konzentration braun, rotgelb oder rosenrot. Sie fluoreszieren nicht, zeigen aber einen schwachen Absorptionsstreifen γ zwischen b und F, welcher an F angrenzt oder bei stärkerer Konzentration auch über F hinausreicht. Die alkalischen Lösungen sind je nach der Konzentration braungelb, gelb oder (die ammoniakalischen) gelblich grün. Setzt man der ammoniakalischen Lösung etwas Chlorzinklösung zu, so wird sie rot und zeigt eine prachtvolle grüne Fluoreszenz. Diese Lösung, wie auch die mit fixem Alkali alkalisch gemachten Lösungen zeigen einen dunkleren und schärfer begrenzten Streifen δ, welcher zwischen b und F, ziemlich in der Mitte zwischen E und F liegt. Säuert man eine hinreichend konzentrierte Lösung von Urobilinalkali sehr vorsichtig mit Schwefelsäure an, so trübt sie sich und zeigt gerade auf E einen zweiten Streifen, der durch einen Schatten mit γ verbunden ist (GARROD und HOPKINS, SAILLET)[3].

Urobilinogen.

Das **Urobilinogen** ist farblos oder nur sehr schwach gefärbt. Es wird wie das Urobilin beim Sättigen des Harnes mit Ammoniumsulfat gefällt. Nach SAILLET kann man es dem mit Essigsäure angesäuerten Harne durch Schütteln mit Essigäther entziehen. Es löst sich ferner in Chloroform, Äthyläther und Amylalkohol. Es zeigt kein Absorptionsband im Spektrum und wird unter dem Einflusse des Sonnenlichtes und des Sauerstoffes leicht in Urobilin umgewandelt.

Zur Darstellung des Urobilins aus normalem Harn fällt man nach JAFFÉ den Harn mit Bleiessig, wäscht den Niederschlag mit Wasser aus, trocknet ihn bei Zimmertemperatur, kocht ihn dann mit Alkohol aus und zersetzt ihn mit

---

1) Journ. de Pharm. et Chim. 1878, zit. nach MALYS Jahresber. 8.

2) Vergl. SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1897 und STOKVIS, Zeitschr. f. Biologie **34**.

3) GARROD u. HOPKINS, Journ. of Physiol. **20**; SAILLET l. c.

kaltem, schwefelsäurehaltigem Alkohol. Die abfiltrierte, alkoholische Lösung verdünnt man mit Wasser, übersättigt mit Ammoniak und setzt Chlorzinklösung zu. Der neue Niederschlag wird mit Wasser chlorfrei gewaschen, mit Alkohol ausgekocht, getrocknet, in Ammoniak gelöst und diese Lösung mit Bleizucker gefällt. Diesen, mit Wasser gewaschenen und mit Alkohol ausgekochten Niederschlag zerlegt man mit schwefelsäurehaltigem Alkohol, mischt die filtrierte alkoholische Lösung mit 1/2 Vol. Chloroform, verdünnt mit Wasser und schüttelt wiederholt aber nicht zu kräftig. Das Urobilin wird von dem Chloroform aufgenommen. Dieses letztere wird ein- bis zweimal mit nur wenig Wasser gewaschen und dann abdestilliert, wobei das Urobilin zurückbleibt. Aus urobilinreicheren Harnen kann man nach JAFFÉ den Farbstoff direkt mit Ammoniak und Chlorzink ausfällen und den Niederschlag wie oben behandeln. Darstellung des Urobilins nach Jaffé.

Das von MÉHY angegebene Verfahren (Ausfällung mit Ammoniumsulfat) ist von GARROD und HOPKINS derart abgeändert worden, dass sie zuerst die Harnsäure durch Sättigen mit Salmiak abscheiden und darauf das Filtrat mit Ammoniumsulfat sättigen. Das gefällte Urobilin wird hierdurch reiner als beim Sättigen mit dem Sulfate direkt. Aus dem trocken gewordenen Niederschlage wird das Urobilin mit viel Wasser ausgezogen, von neuem mit Ammoniumsulfat gefällt und dieses Verfahren, wenn nötig, mehrmals wiederholt. Der zuletzt erhaltene getrocknete Niederschlag wird in absolutem Alkohol gelöst. Bezüglich einer kleinen Abweichung von diesem Verfahren und einer zweiten Methode derselben Forscher wird auf die Originalarbeit hingewiesen [1]). Darstellungsmethode von Garrod u. Hopkins.

SAILLET entzieht dem Harne das Urobilinogen durch Schütteln des Harnes mit Essigäther bei Petroleumlicht. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden muss jedoch auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden.

Zum Nachweis des Urobilins dienen: die Farbe der sauren, bezw. alkalischen Lösungen, die schöne Fluoreszenz der ammoniakalischen, mit Chlorzink versetzten Lösung und die Absorptionsstreifen im Spektrum. Im Fieberharne kann das Urobilin bisweilen direkt oder nach Zusatz von Ammoniak und Chlorzink mit dem Spektroskope nachgewiesen werden. Ebenso gelingt der Nachweis zuweilen in dem normalen Harne, entweder direkt oder nachdem der Harn an der Luft gestanden hat, bis das Chromogen in Urobilin umgesetzt worden ist. Gelingt der Nachweis mittelst des Spektroskopes nicht in dem Harne, so kann man den letzteren mit einer Mineralsäure versetzen und mit Äther oder noch besser mit Amylalkohol ausschütteln. Die amylalkoholische Lösung wird direkt, bezw. nach Zusatz von einer stark ammoniakhaltigen alkoholischen Chlorzinklösung spektroskopisch untersucht. Nach SCHLESINGER [2]) gelingt der Nachweis leicht, wenn man den Harn mit dem gleichen Volumen einer 10prozentigen Lösung von Zinkacetat in absolutem Alkohol fällt. Es werden hierbei andere, störende Stoffe niedergeschlagen, und das Filtrat soll direkt die Fluoreszenz und das Spektrum geben. Nachweis des Urobilins.

Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins verfährt G. HOPPE-SEYLER [3]) in folgender Weise. 100 ccm Harn werden mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Der, erst nach längerer Zeit abfiltrierte Niederschlag wird auf dem Filtrum mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen und, nach dem Abpressen, mit gleichen Teilen Alkohol und Chloroform wiederholt extrahiert. Die filtrierte Lösung wird im Scheidetrichter mit Wasser versetzt,

1) Journ. of Physiol. 20.

2) Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

3) VIRCHOWS Arch. 124.

Quantitative Bestimmung.

bis das Chloroform sich gut abscheidet und ganz klar wird. Die Chloroformlösung wird dann in einem gewogenen Becherglase auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand bei 100° C getrocknet und darauf mit Äther extrahiert. Das Ätherextrakt wird filtriert, der Rückstand auf dem Filtrum in Alkohol gelöst, wieder in das Becherglas gebracht und eingedampft, worauf getrocknet und gewogen wird. Nach dieser Methode fand er im Tagesharn Gesunder 0,08 bis 0,14, im Mittel 0,123 g Urobilin.

Bestimmung nach Saillet.

Das Urobilin kann auch spektrophotometrisch, nach Fr. Müller oder nach Saillet [1]), bestimmt werden. Nach Saillet liegt die Grenze für die Wahrnehmbarkeit des Absorptionsbandes einer sauren Urobilinlösung bei einer Konzentration von 1 mg Urobilin in 22 ccm Lösung, wenn die Dicke der Flüssigkeitsschicht 15 mm beträgt. Behufs einer quantitativen Bestimmung hat man also die Urobilinlösung bis zu dieser Grenze zu verdünnen und dann die Menge aus dem bekannten Flüssigkeitsvolumen zu berechnen. Der frisch gelassene, vor dem Lichte geschützte Harn wird mit Essigsäure angesäuert, bei Petroleumlicht mit Essigäther vollständig ausgeschüttelt und das gelöste Urobilinogen mit Salpetersäure zu Urobilin oxydiert. Durch Zusatz von Ammoniak und Schütteln mit Wasser geht das Urobilin in wässerige Lösung über. Man säuert mit Salzsäure an und verdünnt, bis die obige Grenze erreicht wird.

Uroerythrin

Uroerythrin hat man denjenigen Farbstoff genannt, welcher die oft schön rote Farbe des Harnsedimentes (Sedimentum lateritium) bedingt. Es kommt auch oft, wenngleich in nur sehr kleiner Menge, in normalen Harnen gelöst vor. Seine Menge ist vermehrt nach starker Muskeltätigkeit, nach starkem Schwitzen, Unmässigkeit im Essen und im Genusse alkoholischer Getränke wie auch nach Verdauungsstörungen, bei Fieber, Zirkulationsstörungen in der Leber und bei mehreren anderen pathologischen Zuständen.

Eigenschaften.

Das Uroerythrin, welches besonders von Zoja, Riva und Garrod [2]) studiert worden ist, hat eine rosa Farbe, ist amorph und wird von dem Lichte, besonders wenn es gelöst ist, sehr schnell zerstört. Das beste Lösungsmittel ist Amylalkohol; weniger gut ist Essigäther und dann folgen Alkohol, Chloroform und Wasser. Die sehr verdünnten Lösungen zeigen rosa Farbe; die mehr konzentrierten sind rötlich orange oder feuerrot. Sie fluoreszieren weder direkt noch nach Zusatz von ammoniakalischer Chlorzinklösung, zeigen aber eine starke Absorption des Spektrums, die in der Mitte zwischen *D* und *E* anfängt, etwa bis zum *F* sich erstreckt und aus zwei breiten Streifen besteht, die durch einen Schatten zwischen *E* und *b* verbunden sind. Konzentrierte Schwefelsäure färbt eine Lösung von Uroerythrin schön karminrot; Salzsäure gibt eine rosa Farbe. Von Alkalien wird es grasgrün und dabei findet oft zuerst ein Farbenwechsel von rosa zu Purpur und Blau statt.

Darstellung.

Zur Darstellung des Uroerythrins löst man nach Garrod das Sediment in Wasser in gelinder Wärme und sättigt mit Salmiak, wobei der Farbstoff mit dem Ammoniumurate gefällt wird. Man reinigt durch wiederholtes Lösen in Wasser und Fällen mit Salmiak, bis alles Urobilin entfernt worden ist. Man extrahiert zuletzt den Niederschlag auf dem Filtrum mit warmem Wasser im Dunklen, filtriert, verdünnt mit Wasser, entfernt rückständiges Hämatoporphyrin durch Schütteln mit Chloroform, säuert dann sehr schwach mit Essigsäure an und schüttelt mit Chloroform, welches das Uroerythrin aufnimmt. Das Chloroform wird im Dunkeln bei gelinder Wärme verdunstet.

1) Fr. Müller; vergl. Huppert-Neubauer, S. 861; Saillet l. c.

2) Zoja, Arch. ital. di clinica med. 1893 und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1892; Riva, Gaz. med. di Torino Anno 43, zit. nach Malys Jahresber. **24**; Garrod, Journ. of Physiol. **17** u. **21**.

Flüchtige Fettsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure und, wie es scheint, auch Buttersäure kommen unter normalen Verhältnissen in dem Harne des Menschen (v. JACKSCH) wie auch in dem des Hundes und der Pflanzenfresser (SCHOTTEN) vor. Die an Kohlenstoff ärmeren Säuren, die Ameisensäure und die Essigsäure, sollen im Körper mehr beständig als die kohlenstoffreicheren sein und deshalb auch zu verhältnismässig grossem Teil unverändert in den Harn übergehen (SCHOTTEN). Normaler Menschenharn enthält ausserdem auch Stoffe, welche bei der Oxydation mit Kaliumchromat und Schwefelsäure Essigsäure geben (v. JAKSCH). Die Menge der flüchtigen Fettsäuren im normalen Harne beträgt nach v. JAKSCH 0,008—0,009, nach v. ROKITANSKY 0,054 g pro 24 Stunden. Die Menge ist vermehrt bei ausschliesslicher Ernährung mit Mehlspeisen (ROKITANSKY) und in einigen Krankheiten, während sie in anderen vermindert ist (v. JAKSCH, ROSENFELD). Bei der alkalischen Gärung des Harnes entstehen grosse Mengen flüchtiger Fettsäuren, und der Gehalt an solchen kann 6—15 mal so gross wie im normalen Harne werden (SALKOWSKI)[1]. *Nicht flüchtige Fettsäuren* sind von K. MÖRNER und HYBBINETTE[2] als normale Harnbestandteile nachgewiesen worden. Fettsäuren.

Paramilchsäure soll im Harne Gesunder nach sehr anstrengenden Märschen vorkommen (COLASANTI und MOSCATELLI). In grösserer Menge ist sie im Harne bei akuter Phosphorvergiftung und akuter gelber Leberatrophie (SCHULTZEN und RIESS) gefunden worden. Nach den Untersuchungen von HOPPE-SEYLER und ARAKI und v. TERREY geht Milchsäure in den Harn über, sobald Sauerstoffmangel im Tierkörper entsteht, und daher rührt wahrscheinlich auch das Auftreten der Milchsäure im Harne nach epileptischen Anfällen (INOUYE und SAIKI) her. Nach Exstirpation der Leber bei Vögeln geht sie, wie MINKOWSKI[3] als erster gezeigt hat, in den Harn reichlich über. Milchsäure.

Die *Glyzerinphosphorsäure* kommt höchstens spurenweise[4] in dem Harne vor und sie dürfte wohl ein Zersetzungsprodukt des Lecithins sein. Das Vorkommen von *Bernsteinsäure* im normalen Harne ist Gegenstand streitiger Angaben gewesen.

Kohlehydrate und reduzierende Substanzen im Harne. Das spurenweise Vorkommen von *Traubenzucker* im Harne wurde durch die Untersuchungen von BRÜCKE, ABELES und UDRANSZKY, welch' letzterer das regelmässige Vorkommen von Kohlehydraten im Harne gezeigt hat, im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, und ist durch die Untersuchungen von BAUMANN und WEDENSKI, vor allem aber von BAISCH, wohl endgültig bewiesen worden. Ausser der Glukose enthält der normale Harn nach BAISCH eine andere, nicht näher bekannte Zuckerart, nach LEMAIRE wahrscheinlich Isomaltose, und ausserdem enthält er, wie namentlich LANDWEHR, WEDENSKI und BAISCH gezeigt haben, ein dextrinartiges Kohlehydrat (tierisches Gummi). Die, nach dem wohl kaum hinreichend zuverlässigen Benzoylierungsverfahren bestimmte Tagesmenge der unter normalen Verhältnissen ausgeschiedenen Kohlehydrate schwankt bedeutend, zwischen 1,5—5,09 g[5]. Kohlehydrate.

Ausser Spuren von Zucker und den oben besprochenen reduzierenden Stoffen, Harnsäure und Kreatinin, enthält der Harn jedoch auch andere redu-

1) v. JAKSCH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**; SCHOTTEN, ebenda **7**; ROKITANSKY, Wien. med. Jahrb. 1887; SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. **29**.

2) Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

3) COLASANTI u. MOSCATELLI, MOLESCHOTTS Unters. **14**; SCHULTZEN u. RIESS, Chem. Zentralbl. 1869; ARAKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**, **16**, **17**, **19**, vergl. auch IRISAWA, ebenda **17**; v. TERREY, PFLÜGERS Arch. **65**; vergl. übrigens SCHÜTZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; INOUYE u. SAIKI, ebenda **38**; MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **21** u. **31**.

4) Vergl. PASQUALIS, MALYS Jahresber. **24**.

5) LEMAIRE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**; BAISCH, ebenda **18**, **19** u. **20**. Hier wie auch in dem Aufsatze von TREUPEL, ebenda **16**, sind die Arbeiten anderer Forscher referiert worden. Vergl. auch v. ALFTHAN, Deutsch. med. Wochenschr. **26**.

Reduzierende Substanzen

zierende Substanzen. Diese letzteren sind zum Teil gepaarte Verbindungen mit der dem Zucker nahestehenden *Glukuronsäure*, $C_6H_{10}O_7$. Die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes entspricht nach den Bestimmungen verschiedener Forscher 1,5—5,96 p. m. Traubenzucker[1]. Der dem Trauenzucker allein zukommende Anteil der Reduktion ist gleich 0,1—0,6 p. m. gefunden worden.

Zur Bestimmung der Reduktionsfähigkeit des Harnes sind mehrere neuere Methoden ausgearbeitet worden. (Vergl. ROSIN, Münch. med. Wochenschr. **46**; NIEMILOWICZ, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **36**; NIEMILOWICZ mit GITTELMACHER-WILENKO, ebenda Bd. **36** und HÉLIER, Compt. rend. **129**).

Gepaarte Glukuronsäuren.

Gepaarte Glukuronsäuren kommen, wie schon FLÜCKIGER wahrscheinlich gemacht hatte, aber erst MAYER und NEUBERG[2] in exakter Weise gezeigt haben, in sehr kleinen Mengen im normalen Harne vor. Es handelt sich hierbei hauptsächlich um Phenol- und nur um sehr kleine Mengen von Indoxyl- bezw. Skatoxylglukuronsäure. Die Menge der aus solchen gepaarten Glukuronsäuren im normalen Harn gewonnenen Glukuronsäure ist von MAYER und NEUBERG auf 0,04 p. m. geschätzt worden.

Abstammung der Glukuronsäure.

In viel reichlicheren Mengen können dagegen gepaarte Glukuronsäuren in den Harn übergehen nach Verabreichung von verschiedenen Arzneimitteln oder anderen Substanzen, wie Chloralhydrat, Kampfer, Naphthol, Borneol, Terpentin, Morphin u. a. Wie in einem vorigen Kapitel (**3**, S. 99) angegeben wurde, soll nach P. MAYER die Oxydation der Glukose zum Teil ihren Weg über Glukuronsäure nehmen, und der Ursprung der Glukuronsäure wäre also zum Teil in der Glukose zu suchen. Da nun eine Paarung der Glukuronsäure mit anderen, namentlich aromatischen Atomkomplexen diese Säure vor der Verbrennung im Tierkörper schützt, könnte man erwarten, dass nach Einführung eines solchen Atomkomplexes in den Körper bei gleichzeitiger Glykosurie eine der vermehrten Ausscheidung von gepaarter Glukuronsäure entsprechende Abnahme der Glukoseausscheidung stattfinden würde. Die zur Prüfung dieser Möglichkeit von O. LOEWI[3] an Hunden ausgeführten Versuche mit Verabreichung von Kampfer bei gleichzeitigem Phlorhizindiabetes entsprechen indessen nicht einer solchen Erwartung. Trotz reichlicher Ausscheidung von Camphoglukuronsäure wurde nämlich die Zuckerausscheidung nur wenig und gar nicht im Verhältnis zur Menge der gepaarten Glukuronsäure herabgesetzt, was, wenn die im Phlorhizindiabetes ausgeschiedene Zuckermenge der gebildeten entspricht, nicht für eine Entstehung der Glukuronsäure aus Zucker oder derselben Muttersubstanz wie dieser spricht.

Je nach der Natur des zweiten Paarlings zeigen die verschiedenen gepaarten Glukuronsäuren ein verschiedenes Verhalten; sie drehen jedoch alle die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, während die Glukuronsäure selbst rechtsdrehend ist. Unter Aufnahme von Wasser können sie in Glukuronsäure und die zugehörigen Paarlinge gespalten werden. Einige reduzieren Kupferoxyd

1) PFLÜGER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**. Vergl. ferner HUPPERT-NEUBAUER, S. 72.
2) FLÜCKIGER l. c.; MAYER u. NEUBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.

und gewisse andere Metalloxyde in alkalischer Lösung und können infolge hiervon bei Untersuchung des Harnes auf Zucker zu Verwechselungen Veranlassung geben. Da der Nachweis der gepaarten Glukuronsäuren in erster Linie bei der Prüfung des Harnes auf Zucker in Betracht kommt, soll dieser Nachweis im Zusammenhange mit den Zuckerproben im Harne abgehandelt werden. Gepaarte Glukuronsäuren

Schwefelhaltige organische Verbindungen unbekannter Art, welche jedoch wenigstens zum Teil aus Rhodanalkali, 0,04 (GSCHEIDLEN) — 0,11 p. m. (J. MUNK)[1], Cystin oder dem Cystin verwandten Substanzen, Taurinderivaten, Chondroitinschwefelsäure, Proteinstoffen, zum grössten Teil aber aus Oxyproteinsäure, Alloxyproteinsäure und Uroferrinsäure bestehen, finden sich sowohl in Menschen- wie in Tierharnen. Der Schwefel dieser zum Teil unbekannten Verbindungen wird von SALKOWSKI[2]) als „neutraler" zum Unterschiede von dem „sauren" Schwefel der Sulfate und der Ätherschwefelsäuren bezeichnet. Den neutralen Schwefel im normalen Harne bestimmten SALKOWSKI zu 15 p. c., STADTHAGEN zu 13,3—14,5 p. c., LÉPINE zu 20 und HARNACK und KLEINE[3]) zu 19—24 p. c. des Gesamtschwefels. Bei gesteigertem Eiweisszerfall, wie beim Hungern (FR. MÜLLER), bei Sauerstoffmangel (REALE und BOERI, HARNACK und KLEINE), bei der Chloroformnarkose (KAST und MESTER) wie auch nach PRESCH und YVON[4]) durch Einführung von Schwefel wird die Menge des neutralen Schwefels vermehrt. Die Menge des letzteren wechselt jedoch nach BENEDIKT und FREUND innerhalb ziemlich enger Grenzen und ist in viel geringerem Grade als die Sulfatausscheidung von der Grösse des Eiweissstoffwechsels abhängig. Die Relation zwischen neutralem und saurem Schwefel hängt in erster Linie von der Grösse der Schwefelsäureausscheidung ab. Nach HARNACK und KLEINE[5]) soll das Verhältnis des oxydierten Schwefels zum Gesamtschwefel stets in gleichem Sinne wie das des Harnstoffes zum Gesamtstickstoff im Harne sich verändern. Je mehr unoxydierter Schwefel ausgeschieden wird, um so reichlicher erscheinen also im Harne auch Stickstoffverbindungen, die nicht Harnstoff sind, eine Angabe, die mit den neueren Beobachtungen im Einklange ist, denen zufolge der neutrale Schwefel hauptsächlich von der Oxyproteinsäure, der Alloxyproteinsäure und der Uroferrinsäure stammt. Neutraler und saurer Schwefel. Neutraler und saurer Schwefel.

Nach LÉPINE ist ein Teil des neutralen Schwefels leichter (d. h. direkt mit Chlor oder Brom) zu Schwefelsäure oxydierbar als der andere, welcher erst nach dem Schmelzen mit Kali und Salpeter in Schwefelsäure übergeht. Nach W. SMITH[6]) ist es wahrscheinlich, Neutraler Schwefel.

1) GSCHEIDLEN, PFLÜGERS Arch. **14**; MUNK, VIRCHOWS Arch. **69**.

2) Ebenda **58** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**.

3) STADTHAGEN, VIRCHOWS Arch. **100**; LÉPINE, Compt. rend. **91**, **97**; HARNACK u. KLEINE, Zeitschr. f. Biologie **37**.

4) FR. MÜLLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; REALE u. BOERI, MALYS Jahresber. **24**; HARNACK u. KLEINE l. c.; PRESCH, VIRCHOWS Arch. **119**; YVON, Arch. de Physiol. (5) **10**.

5) BENEDIKT, Zeitschr. f. klin. Med. **36**; HARNACK u. KLEINE l. c.

6) LÉPINE l. c.; SMITH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**.

dass der am schwersten oxydierbare Teil des neutralen Schwefels als Sulfosäuren vorkommt. Eine vermehrte Ausscheidung des neutralen Schwefels ist bei verschiedenen Krankheiten, wie bei Pneumonie, Cystinurie und namentlich bei gehindertem Abfluss der Galle in den Darm beobachtet worden.

Die Gesamtmenge des Schwefels im Harne bestimmt man durch Schmelzen des festen Harnrückstandes mit Salpeter und Ätzkali. Die Menge des neutralen Schwefels dagegen bestimmt man als Differenz zwischen dem Gesamtschwefel einerseits und dem Schwefel der Sulfat- und Ätherschwefelsäuren andererseits. Den leichter oxydierbaren Anteil des neutralen Schwefels bestimmt man durch Oxydation mit Brom oder Kaliumchlorat und Salzsäure (LÉPINE, JEROME) [1].

Schwefelwasserstoff.

Schwefelwasserstoff kommt im Harne nur unter abnormen Verhältnissen oder als Zersetzungsprodukt vor. Der Schwefelwasserstoff kann durch Einwirkung bestimmter Bakterien aus den schwefelhaltigen organischen Substanzen des Harnes (aus dem neutralen Schwefel) entstehen (FR. MÜLLER, SALKOWSKI) [2]. Als die Quelle des Schwefelwasserstoffes hat man jedoch auch die *unterschwefligsauren Salze* bezeichnet. Das Vorkommen von Hyposulfiten im normalen Menschenharne, welches von HEFFTER behauptet wurde, wird indessen von SALKOWSKI und PRESCH [3]) bestritten. Im Harne von Katzen kommen dagegen Hyposulfite konstant und in dem der Hunde in der Regel vor.

Oxyproteinsäure.

Oxyproteinsäure haben BONDZYNSKI und GOTTLIEB eine stickstoff- und schwefelhaltige Säure genannt, auf deren Existenz im Menschenharne schon früher TÖPFER hingewiesen hatte. Sie scheint ein normaler Bestandteil des Harnes beim Menschen und Hunde zu sein, ist aber namentlich in grösserer Menge im Harne von mit Phosphor vergifteten Hunden gefunden worden (BONDZYNSKI und GOTTLIEB). Nach den letztgenannten zwei Forschern hat sie die Formel $C_{43}H_{82}N_{14}SO_{31}$, nach CLOËTTA [4]), welcher sie Uroprotsäure nannte, dagegen die Formel $C_{66}H_{116}N_{20}SO_{54}$. Sie enthält keinen locker gebundenen Schwefel und lieferte bei ihrer Spaltung kein Tyrosin. Sie gibt weder die Xanthoprotein- noch die Biuretreaktion. Sie gibt eine schwach angedeutete MILLONsche Reaktion und wird von Phosphorwolframsäure nicht gefällt, aus welchem Grunde sie auch zu einem Fehler bei der PFLÜGER-BOHLANDschen Harnstoffbestimmung führt. Ihr Baryumsalz ist löslich in Wasser, aber unlöslich in Alkohol und dient zur Darstellung der Säure aus dem Harne. Die Säure wird von Quecksilberacetat oder -Nitrat, nicht aber von Bleiessig gefällt. Sie gibt die EHRLICHsche Diazoreaktion (vergl. unten).

Man betrachtet diese Säure als ein intermediäres Oxydationsprodukt des Eiweisses, und sie soll der Peroxyprotsäure von MALY in gewisser Hinsicht ähnlich sein. Ihre Menge, als Baryumsalz berechnet, kann nach BONDZYNSKI und GOTTLIEB 3—4 g, nach PREGL [5]) sogar etwas mehr betragen, und ihr Stickstoff beträgt etwa 2—3 p. c. des Gesamtstickstoffes.

Alloxyproteinsäure ist eine andere, der vorigen nahestehende Säure, die von BONDZYNSKI und PANEK [6]) aus dem Harne isoliert wurde. Die Formel

1) JEROME, PFLÜGERS Arch. **60**.

2) FR. MÜLLER, Berlin. klin. Wochenschr. 1887; SALKOWSKI, ebenda 1888.

3) HEFFTER, PFLÜGERS Arch. **38**; SALKOWSKI, ebenda **39**; PRESCH, VIRCHOWS Arch. **119**.

4) BONDZYNSKI u. GOTTLIEB, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1897, Nr. 33; TOEPFER, ebenda 41; CLOETTA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **40**.

5) PFLÜGERS Arch. **75**.

6) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **35**.

dieser Säure ist noch nicht ermittelt worden. Die freie Säure soll gegen 6 p. c. Schwefel enthalten. Für das Baryumsalz wurden gefunden 28,76—32,05 p. c. Ba, 27 p. c. C, 8,20—10,13 p. c. N und 3,22—3,41 p. c. S. Sie gibt wie die Oxyproteinsäure nicht die Biuretreaktion und wird weder von Phosphorwolframsäure noch von Tannin oder Ferrocyankalium mit Essigsäure gefällt. Von der Oxyproteinsäure unterscheidet sie sich durch etwas abweichendes Verhalten der Salze und ferner dadurch, dass sie von Bleiessig gefällt wird und die EHRLICHsche Reaktion nicht gibt. Die Tagesmenge dieser Säure berechneten die Verff. zu 1,2 g, gleich 0,68 p. c. des Gesamtstickstoffes. Alloxyproteinsäure.

Zur Darstellung der zwei Säuren wird der Harn mit Barythydrat und Kalkhydrat gefällt, der Überschuss mit Kohlensäure entfernt und dann zum Sirup verdunstet. Nach Alkoholätherbehandlung dieses Sirupes wird der Rückstand in Wasser gelöst und dann aus schwach essigsaurer Lösung mit Quecksilberacetat gefällt. Der Niederschlag, welcher beide Säuren enthält, wird mit Schwefelwasserstoff behandelt, darauf werden die Kalksalze dargestellt und deren Lösung mit Bleiessig versetzt, welcher nur die Alloxyproteinsäure fällt. Zuletzt werden beide Säuren je für sich in Baryum- oder Silbersalze übergeführt. Darstellung.

Uroferrinsäure ist eine von THIELE[1]) nach der SIEGFRIEDschen Methode zur Reindarstellung der Peptone aus dem Harne isolierte Säure, welche ebenfalls Schwefel — 3,46 p. c. — enthält und deren Formel $C_{35}H_{56}N_8SO_{19}$ ist. Die Säure stellt ein weisses Pulver dar, welches in Wasser, gesättigter Ammoniumsulfatlösung und Methylalkohol leicht löslich ist. Sie ist schwerlöslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Benzol, Chloroform, Äther und Essigäther. Etwa die Hälfte des Schwefels kann durch Sieden mit Chlorwasserstoffsäure als Schwefelsäure abgespaltet werden. Die Säure gibt weder die Biuretreaktion noch die Reaktionen von MILLON oder ADAMKIEWICZ. Von Quecksilbernitrat und -Sulfat und ebenso (zum Unterschied von den zwei obengenannten Säuren) von Phosphorwolframsäure wird sie reichlich gefällt. Die Säure ist sechsbasisch, ihre spez. Drehung war $(\alpha)D^{18} = -32,5^0$. Als Spaltungsprodukte wurden Melaninsubstanzen, Schwefelsäure und Asparaginsäure aber keine Hexonbasen erhalten. Uroferrinsäure.

Phosphorhaltige organische Verbindungen wie Glyzerinphosphorsäure, Phosphorfleischsäure (ROCKWOOD) u. a., welche beim Schmelzen mit Salpeter und Alkali Phosphorsäure geben, finden sich auch im Harne (LÉPINE und EYMONNET, OERTEL)[2]). Bei einer Ausscheidung von täglich ungefähr 2,0 g Gesamt-P_2O_5 werden nach OERTEL im Mittel etwa 0,05 g P_2O_5 als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden. Phosphorhaltige Substanzen.

Enzyme verschiedener Art hat man aus dem Harne isoliert. Als solche sind zu nennen: *Pepsin* (BRÜCKE u. a.), welches nach MATTHES unzweifelhaft vom Magen stammt, und *diastatisches Enzym* (COHNHEIM u. a.). Das Vorkommen von Chymosin und Trypsin im Harne ist zweifelhaft[3]). Enzyme.

Mucin. Die Nubecula besteht, wie K. MÖRNER[4]) gezeigt hat, aus einem Mukoid,

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

[2]) ROCKWOOD, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1895; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, wo auch die anderen Arbeiten zitiert sind. Vergl. KELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**; MANDEL u. OOERTEL, MALYS Jahresber. **31**.

[3]) Hinsichtlich der Literatur über Enzyme im Harne wird auf HUPPERT-NEUBAUER, S. 599, verwiesen. MATTHES, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

[4]) Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

welches 12,74 p. c. N und 2,3 p. c. S enthält. Dieses Mukoid, welches anscheinend von den Harnwegen stammt, kann auch in sehr geringer Menge in den Harn in Lösung übergehen. Über die Natur des im Harne sonst angeblich vorkommenden Mucins und Nukleoalbumins vergl. man unten (pathol. Harnbestandteile).

Mucin.

Ptomaine und *Leukomaine* oder giftig wirkende Substanzen unbekannter Art, welche oft als alkaloidähnliche Substanzen bezeichnet werden, sollen im normalen Harne vorkommen (POUCHET, BOUCHARD, ADUCCO u. a.). Unter pathologischen Verhältnissen kann die Menge dieser Stoffe vermehrt sein (BOUCHARD, LÉPINE und GUERIN, VILLIERS, GRIFFITHS, ALBU u. a.). Unter anderen hat besonders BOUCHARD die giftigen Eigenschaften des Harnes zum Gegenstand mehr eingehender Untersuchungen gemacht. Er hat dabei gefunden, dass der Nachtharn weniger giftig als der Tagesharn ist und dass die giftigen Bestandteile im Tages- und Nachtharne nicht dieselben Wirkungen haben. Um die Giftigkeit des Harnes unter verschiedenen Verhältnissen vergleichen zu können, bestimmt BOUCHARD den *urotoxischen Koeffizienten* und als solchen bezeichnet er das Gewicht der Kaninchen in Kilo, welches durch die vom Kilo Körpergewicht des Versuchsindividuums in 24 Stunden entleerte Harnmenge getötet wird [1]).

Ptomaine und Leukomaine.

Dass unter pathologischen Verhältnissen Ptomaine in dem Harne vorkommen können, ist von BAUMANN und v. UDRÁNSZKY gezeigt worden. In dem Harne eines an Cystinurie und Blasenkatarrh leidenden Patienten wiesen sie nämlich die zwei von BRIEGER entdeckten und zuerst isolierten Ptomaine, das *Putrescin*, $C_4H_{12}N_2$ (Tetramethylendiamin), und das *Kadaverin*, $C_5H_{14}N_2$ (Pentamethylendiamin), nach. Das letztgenannte ist dann auch von STADTHAGEN und BRIEGER in zwei Fällen von Cystinurie gefunden worden. Weder diese noch andere Diamine konnten unter physiologischen Verhältnissen im Harne von BRIEGER, VON UDRÁNSZKY und BAUMANN und STADTHAGEN nachgewiesen werden, während dagegen DOMBROWSKI [2]) in normalem Harne Kadaverin nebst einem anderen Ptomain von der Formel $C_2H_{15}NO_2$ und Mannit fand. Das Vorkommen im normalen Harne von besonderen *Harngiften* überhaupt wird übrigens von einigen Forschern, wie von STADTHAGEN, BECK und v. D. BERGH [3]), verneint. Die giftigen Wirkungen des Harnes sollen nach ihnen zum wesentlichen Teil von den Kalisalzen und zum Teil auch von der Summe der Giftwirkungen der anderen, für sich wenig giftigen normalen Harnbestandteile (Harnstoff, Kreatinin u. a.) herrühren. Gegen die BOUCHARDsche Lehre überhaupt sind von denselben Forschern schwerwiegende Einwendungen erhoben worden.

Tierharne.

In Tierharnen hat man mehrere, in Menschenharnen nicht gefundene Stoffe beobachtet. Zu diesen gehören: die schon oben besprochene *Kynurensäure*, die im Hundeharne ebenfalls gefundene *Urocaninsäure*, welche in irgend einer Beziehung zu den Purinbasen zu stehen scheint; die aus Kuhharn bei der Destillation erhaltenen Säuren, *Damalur-* und *Damolsäure* — nach SCHOTTEN [4]) wahrscheinlich ein Gemenge von Benzoesäure mit flüchtigen Fettsäuren — und die in Harnkonkrementen gewisser Tiere gefundene *Lithursäure*.

III. Anorganische Bestandteile des Harnes.

Chloride. Das im Harne vorkommende Chlor ist zweifelsohne auf sämtliche in diesem Exkrete enthaltene Basen verteilt; die Hauptmasse desselben ist jedoch an Natrium gebunden. In Übereinstimmung hiermit drückt man auch allgemein die Menge des Chlors im Harne in NaCl aus.

Die Frage, ob ein Teil des im Harne enthaltenen Chlors in organischer Bindung vorkommt, wie BERLIOZ und LEPINOIS behaupteten, ist noch streitig [5]).

1) Ausführlicheres über Ptomaine und Leukomaine im Harne bei HUPPERT-NEUBAUER, S. 403 u. f., wo man auch die einschlägige Literatur findet.

2) BAUMANN u. UDRÁNSZKY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; STADTHAGEN u. BRIEGER, VIRCHOWs Arch. **115**; DOMBROWSKI, Arch. polonais. d. scienc. biol. 1903.

3) STADTHAGEN, Zeitschr. f. klin. Med. **15**; BECK, PFLÜGERS Arch. **71**; VAN DER BERGH, Zeitschr. f. klin. Med. **35**.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. **7**.

5) BERLIOZ et LEPINOIS, vergl. Chem. Zentralbl. 1894, **1** und 1895, **1**; ferner PETIT und TERRAT, ebenda 1894, **2** und VITALI, ebenda 1897, **2**; VILLE et MOITESSIER, MALYS Jahresber. **31**; MEILLÈRE, ebenda; BRUNO, ebenda, S. 452.

Der Gehalt des Harnes an Chlorverbindungen unterliegt bedeutenden Schwankungen. Im allgemeinen berechnet man jedoch denselben für einen gesunden, erwachsenen Mann bei gemischter Kost zu 10—15 g NaCl pro 24 Stunden. Auf die Menge des Kochsalzes im Harne wirkt vor allem der Salzgehalt der Nahrung ein, mit welchem die Chlorausscheidung zu- und abnimmt. Reichliches Wassertrinken steigert auch die Chlorausscheidung, welche angeblich während der Arbeit grösser als in der Ruhe (während der Nacht) sein soll. Gewisse organische Chlorverbindungen, wie z. B. Chloroform, können die Ausscheidung von anorganischen Chloriden durch den Harn steigern (ZELLER, KAST)[1]. Menge des Chlornatriums im Harne.

Bei Diarrhöen, bei schneller Bildung von grösseren Transsudaten und Exsudaten, wie auch bei akuten fieberhaften Krankheiten zur Zeit der Krise kann die Kochsalzausscheidung bedeutend herabgesetzt sein. In Krankheiten im übrigen kann die Chlorausscheidung bedeutende Abweichungen von dem normalen Verhalten zeigen; hier wie im physiologischen Zustande übt jedoch die Kochsalzaufnahme mit der Nahrung den grössten Einfluss auf die NaCl-Ausscheidung aus. Ausscheidung in Krankheiten.

Die *quantitative Bestimmung des Chlors* im Harne geschieht am einfachsten durch Titration mit Silbernitratlösung, wobei der Harn jedoch weder Eiweiss (welches, wenn es vorkommt, durch Koagulation entfernt werden muss), noch Jod-, bezw. Bromverbindungen enthalten darf.

Bei Gegenwart von Bromiden oder Jodiden verdunstet man eine abgemessene Menge Harn zur Trockne, verbrennt den Rückstand mit Salpeter und Soda, löst die Schmelze in Wasser und entfernt das Jod oder Brom durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure und etwas Nitrit und vollständiges Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff. In der so behandelten Flüssigkeit kann man dann nach der VOLHARDschen Methode mit Silbernitrat die Chloride titrieren. Die Menge der Bromide oder Jodide berechnet man als Differenz aus der Menge Silbernitratlösung, welche zur Titration dieser Lösung der Schmelze einerseits und des entsprechenden Volumens des ursprünglichen Harnes andererseits verbraucht worden ist. Bromide und Jodide im Harne.

Die sonst ausgezeichnete Titriermethode von MOHR, nach welcher mit Silbernitrat in neutraler Flüssigkeit mit neutralem Kaliumchromat als Indikator titriert wird, kann bei genauen Arbeiten nicht im Harne direkt zur Anwendung kommen. Es werden nämlich von dem Silbersalze auch organische Harnbestandteile ausgefällt, und die Zahlen für das Chlor fallen infolge hiervon etwas zu hoch aus. Will man nach dieser Methode arbeiten, so müssen deshalb auch die organischen Harnbestandteile zuerst unschädlich gemacht werden. Zu dem Zwecke verdunstet man gewöhnlich 5—10 ccm Harn nach Zusatz von 1 g chlorfreier Soda und 1—2 g chlorfreiem Salpeter vollständig zur Trockne und äschert vorsichtig ein. Die Schmelze löst man in Wasser, säuert die Lösung erst schwasch mit Salpetersäure an und neutralisiert dann genau mit reinem kohlensaurem Kalk. Diese neutrale Lösung wird zu der Titrierung verwendet. Mohrsche Titriermethode.

Die Silbernitratlösung kann eine $\frac{10}{N}$-Lösung sein. Oft gibt man ihr aber eine solche Stärke, dass je 1 ccm 0,006 g Cl, bezw. 0,010 g NaCl entspricht. In diesem letztgenannten Falle enthält die Lösung 29,075 g $AgNO_3$ im Liter.

Modifikationen der MOHRschen Methode sind von FREUND und TOEPFER wie auch von BÖDTKER[2]) angegeben worden.

---

1) ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8; KAST, ebenda **11**; VITALI, Chem. Zentralbl. 1899, II.

2) FREUND u. TOEPFER, MALYS Jahresber. **22**; BODTKER, Zeitschr. f. physiol Chem. **20**.

Volhardsche Titriermethode.

Die Methode von Volhard. Statt der vorhergehenden benutzt man allgemein die Volhardsche Methode, welche im Harne direkt zur Verwendung kommen kann. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes. Aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harne fällt man alles Chlor mit überschüssigem Silbernitrat aus, filtriert ab und bestimmt in einem abgemessenen Teil des Filtrates mit Rhodanalkalilösung die Menge des überschüssig zugesetzten Silbersalzes. Dieses letztere wird von der Rhodanlösung vollkommen gefällt, und als Indikator benutzt man dabei eine Lösung von Ferrisalz, welches bekanntlich mit der kleinsten Menge Rhodan eine von Eisenrhodanid rotgefärbte Flüssigkeit gibt.

Erforderliche Lösungen.

Zu dieser Titrierung sind erforderlich: 1. Eine Silbernitratlösung, welche 29,075 g $AgNO_3$ im Liter enthält und von welcher also 1 ccm 0,010 g NaCl oder 0,00607 g Cl entspricht; 2. eine bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenalaun oder Ferrisulfat; 3. chlorfreie Salpetersäure von dem spez. Gewichte 1,2 und 4. eine Rhodankaliumlösung, welche 8,3 g KCNS im Liter enthält und von welcher 2 ccm also 1 ccm der Silbersalzlösung entsprechen.

Bereitung und Prüfung der Rhodanlösung.

Man löst etwa 9 g Rhodankalium in Wasser und verdünnt zum Liter. Den Gehalt dieser Lösung an KRh bestimmt man darauf mit der Silbernitratlösung in folgender Weise. Von der Silbersalzlösung misst man 10 ccm ab, setzt dann 5 ccm Salpetersäure und 1—2 ccm Ferrisalzlösung zu und verdünnt mit Wasser zu etwa 100 ccm. Hierauf lässt man unter stetigem Umrühren die Rhodanlösung aus der Bürette zufliessen, bis eine nach Umrühren nicht verschwindende schwache Rotfärbung der Flüssigkeit eintritt. Dem in dieser Weise gefundenen Gehalte an Rhodanalkali entsprechend wird die Rhodanlösung darauf mit Wasser verdünnt. Man titriert noch einmal mit 10 ccm $AgNO_3$-Lösung und korrigiert die Rhodanlösung durch vorsichtigen Wasserzusatz, bis 20 ccm derselben genau 10 ccm der Silberlösung entsprechen.

Titrierung im Harne nach Volhards Methode.

Bei Chlorbestimmungen im Harne nach dieser Methode verfährt man auf folgende Weise. In einen Kolben, welcher bis zu einer bestimmten Marke am Halse 100 ccm fasst, lässt man erst genau 10 ccm Harn einfliessen, fügt dann 5 ccm Salpetersäure dazu, verdünnt mit etwa 50 ccm Wasser und lässt dann genau 20 ccm der Silbernitratlösung hinzufliessen. Man schliesst nun den Kolben mit dem Daumen, schüttelt stark um, streicht den Daumen an der Mündung ab, spritzt ihn mit destilliertem Wasser über den Kolben ab und füllt diesen letzteren mit destilliertem Wasser bis zur Marke. Man verschliesst nun wieder mit dem Daumen, mischt sorgfältig durch Schütteln und filtriert durch ein trockenes Filtrum. Von dem Filtrate misst man mit einer trockenen Pipette 50 ccm ab, setzt 3 ccm der Ferrisalzlösung zu und lässt dann die Rhodanlösung vorsichtig zufliessen, bis die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit eine bleibende rötliche Farbe angenommen hat. Die Berechnung ist sehr einfach. Wenn z. B. zur Erzeugung der Endreaktion 4,6 ccm Rhodanlösung verbraucht wurden, so sind also für 100 ccm Filtrat (= 10 ccm Harn) 9,2 ccm derselben Lösung nötig. 9,2 ccm Rhodanlösung entsprechen aber 4,6 ccm Silberlösung, und es waren also zur vollständigen Ausfällung der Chloride in 10 ccm Harn 20—4,6 = 15,4 ccm Silberlösung erforderlich = 0,154 g NaCl. Der Gehalt des fraglichen Harnes an Chlornatrium war also 1,54 p. c. oder 15,4 p. m. Wenn man zu der Bestimmung stets 10 ccm Harn nimmt, immer 20 ccm $AgNO_3$-Lösung zusetzt und zu 100 ccm mit Wasser verdünnt, so findet man, wenn man die auf 50 ccm Filtrat verbrauchten Kubikzentimeter Rhodanlösung (*R*) von 20 abzieht, direkt den Gehalt des Harnes an NaCl in 1000 Teilen. Der Gehalt an NaCl in p. m. ist also unter diesen Bedingungen = 20 — R., und der Prozentgehalt NaCl also $\frac{(20 - R.)}{10}$.

Zur approximativen Schätzung der Menge der Chloride im Harne (welcher

frei von Eiweiss sein muss) macht man den letzteren stark sauer mit Salpetersäure und lässt dann in ihn einen Tropfen einer konzentrierten Silbernitratlösung (1 : 8) hineinfallen. Bei normalem Chlorgehalte sinkt der Tropfen als ein ziemlich kompaktes käsiges Klümpchen zum Boden. Je geringer der Chlorgehalt ist, um so weniger fest und kohärent wird die Fällung, und bei Gegenwart von nur sehr wenig Chlor erhält man einen weissen, feinkörnigen Niederschlag oder auch nur eine Trübung, bezw. Opalisierung.

Approximative Schätzung der Menge der Chloride.

Phosphate. Die Phosphorsäure kommt im sauren Harne teils als zweifach saures, MH_2PO_4, und teils als einfach saures, M_3HPO_4, Phosphat vor, welche beide Phosphate jedoch gleichzeitig im sauren Harne sich vorfinden können. A. OTT[1]) fand im Mittel 60 p. c. der Gesamtphosphorsäure als zweifach saures und 40 p. c. als einfach saures Phosphat. Die totale Phosphorsäuremenge ist sehr schwankend und sie hängt von der Art und Menge der Nahrung ab. Im Mittel wird sie zu rund 2,5 g P_2O_5, mit Schwankungen von 1—5 g, pro 24 Stunden angeschlagen. Gewöhnlichenfalls rührt die Phosphorsäure des Harnes nur zum kleinen Teil von innerhalb des Organismus verbrannten organischen Verbindungen, Nuklein, Protagon und Lecithin her. Bei einseitiger Zufuhr von nukleinreichen oder pseudonukleinreichen Substanzen kann dagegen ihre Menge wesentlich vermehrt werden, doch bleibt es noch unentschieden, in welchem Grade die Phosphorsäureausscheidung als Mass für die Resorption und Zersetzung solcher Stoffe dienen kann[2]). Die Hauptmasse der ausgeschiedenen Phosphorsäure stammt jedenfalls von den Phosphaten der Nahrung her, und die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure ist am grössten, wenn die Nahrung reich an Alkaliphosphaten im Verhältnis zu der Menge des Kalkes und der Magnesia ist. Enthält die Nahrung viel Kalk und Magnesia, so können reichliche Mengen von Erdphosphaten mit den Exkrementen ausgeschieden werden, und trotz einer nicht unbedeutenden Menge Phosphorsäure in der Nahrung wird in diesem Falle der Phosphorsäuregehalt des Harnes gering. Dies gilt jedenfalls in erster Linie für den Fleischfresser, bei welchem die Niere das Hauptorgan für die Ausscheidung der Alkaliphosphate ist. Beim Menschen scheint nach EHRSTRÖM der Kalkgehalt der Nahrung keine so bedeutende Rolle zu spielen, indem nämlich in seinen Versuchen etwa die Hälfte der als $CaHPO_4$ eingenommenen Phosphorsäure zur Resorption kam; doch hängt auch beim Menschen die Grösse der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn nicht nur von der Totalmenge der Phosphorsäure in der Nahrung, sondern auch von dem relativen Mengenverhältnisse der alkalischen Erden und der Alkalisalze in der Nahrung ab. Bei Pflanzenfressern, bei welchen auch das subkutan injizierte Phosphat durch den Darm ausgeschieden wird (BERGMANN), ist der Harn regelmässig arm an Phosphaten[3]).

Ausscheidung von Phosphaten durch den Harn.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

2) Vergl. hierüber u. a. GUMLICH, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; ROOS, ebenda **21**; WEINTRAUD, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1895; MILROY u. MALCOLM, Journ. of Physiol. **23**; RÖHMANN u. STEINITZ, PFLÜGERS Arch. **72**; LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44** u. **45**.

3) EHRSTRÖM, Skand. Arch. f. Physiol. **14**; BERGMANN, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.

Da die Grösse der Phosphorsäureausscheidung am meisten von der Beschaffenheit der Nahrung und der Resorption der Phosphate aus dem Darme abhängt, ist es zu erwarten, dass die Phosphorsäure- und Stickstoffausscheidung im allgemeinen nicht parallel gehen sollen. Dem ist auch so, und nach EHRSTRÖM hat der Organismus die Fähigkeit während verhältnismässig langer Zeit grosse Phosphormengen aufzustapeln, unabhängig von dem Verhalten der Stickstoffbilanz. Bei einer bestimmten gleichmässigen Ernährung kann jedoch die Relation zwischen Stickstoff und Phosphorsäure im Harne annähernd konstant sein. Dies ist z. B. der Fall bei ausschliesslicher Fütterung mit Fleisch, wobei, wie VOIT[1]) an Hunden beobachtet hat, wenn der Stickstoff und die Phosphorsäure (P_2O_5) der Nahrung genau im Harn und Kot wiedererscheinen, die obige Relation gleich 8,1 : 1 ist. Beim Hungern wird diese Relation derart verändert, dass relativ mehr Phosphorsäure ausgeschieden wird, was darauf hindeutet, dass hierbei ausser Fleisch und verwandten Geweben auch ein anderes phosphorsäurereiches Gewebe reichlich zerfällt. Dieses Gewebe ist, wie die Hungerversuche lehrten, das Knochengewebe. Angestrengte Muskelarbeit soll nach PREYSZ, OLSAVSZKY, KLUG und J. MUNK[2]) die Phosphorsäureausscheidung bedeutend vermehren können.

Ausscheidung von Phosphaten und Stickstoff.

Da die Phosphorsäure zum Teil von den Nukleinen stammt, hätte man in Krankheiten, in welchen die Ausscheidung der Alloxurkörper vermehrt ist, auch eine vermehrte Phosphorsäureausscheidung zu erwarten. Dies ist indessen wenigstens nicht immer der Fall, und man hat sogar Fälle von gesteigerter Alloxurkörperausfuhr mit verminderter Phosphorsäureausscheidung beobachtet. Es sind ebenfalls Fälle von Leukämie beobachtet worden, in welchen trotz bedeutender Vermehrung der Leukocyten die Phosphorsäureausscheidung herabgesetzt war. In solchen Fällen kann es um eine verspätete Ausscheidung der Phosphorsäure oder eine Retention derselben sich handeln. Das letztere soll übrigens auch in fieberhaften Krankheiten und bei Nierenleiden vorkommen können. Der Harn hat bisweilen auch die Neigung, spontan oder beim Erwärmen einen Niederschlag von Erdphosphaten abzusetzen, was man als Phosphaturie bezeichnet hat. Es handelt sich hierbei, wie es scheint, um eine verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und eine vermehrte Kalkausscheidung oder jedenfalls um eine von der gewöhnlichen wesentlich abweichende Relation zwischen Phosphorsäure und alkalischen Erden im Harne (PANEK, IWANOFF, SOETBER und KRIEGER)[3]).

Phosphorsäure und Krankheiten.

Quantitative Bestimmung der Gesamtphosphorsäure im Harne. Diese Bestimmung geschieht am einfachsten durch Titrierung mit einer Lösung von essigsaurem Uranoxyd. Das Prinzip dieser Titrierung ist folgendes. Eine warme, freie Essigsäure enthaltende Lösung eines phosphorsauren Salzes gibt mit einer Lösung eines Uranoxydsalzes einen weissgelben oder grünlichgelben Niederschlag

1) Physiologie des allgemeinen Stoffwechsels und der Ernährung in L. HERMANNS Handb., Bd. 6, Tl. 1, S. 79.

2) PREYSZ, vergl. MALYS Jahresber. **21**; OLSAVSZKY u. KLUG, PFLÜGERS Arch. **54**; MUNK, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1895.

3) PANEK, vergl. MALYS Jahresber. **30**, S. 112; IWANOFF, Biochem. Zentralbl. **1**, S. 710 SOETBER u. KRIEGER, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **72**.

von phosphorsaurem Uranoxyd. Dieser Niederschlag ist unlöslich in Essigsäure, wird aber von Mineralsäuren gelöst, und aus diesem Grunde setzt man bei der Titrierung immer Natriumacetatlösung in bestimmter Menge zu. Als Indikator benutzt man gelbes Blutlaugensalz, welches nicht auf den Uranphosphatniederschlag einwirkt, mit der geringsten Menge eines löslichen Uranoxydsalzes dagegen eine rotbraune Fällung oder Färbung gibt. Die zu der fraglichen Titrierung erforderlichen Lösungen sind also: 1. eine Lösung eines Uranoxydsalzes, von welcher Lösung je 1 ccm 0,005 g P_2O_5 entspricht, und welche also 20,3 g Uranoxyd im Liter enthalten muss. 20 ccm dieser Lösung entsprechen also 0,100 g P_2O_5; 2. eine Lösung von Natriumacetat und 3. eine frisch bereitete Lösung von Ferrocyankalium. Prinzip der Titrierung.

Die Uranlösung bereitet man sich aus Urannitrat oder Uranacetat. Man löst etwa 35 g essigsaures Uranoxyd in Wasser, setzt etwas Essigsäure zu, um vollständige Lösung zu erzielen, und verdünnt zum Liter. Den Gehalt der Lösung ermittelt man durch Titration mittelst einer Natriumphosphatlösung von genau bekanntem Gehalte (10,085 g kristallisiertes Salz im Liter, was einem Gehalte von 0,100 g P_2O_5 in 50 ccm gleich ist). Man verfährt hierbei in derselben Weise wie bei der Titrierung im Harne (vergl. unten) und korrigiert die Lösung durch Verdünnung mit Wasser und neues Titrieren, bis 20 ccm der Uranlösung genau 50 ccm der obigen Phosphatlösung entsprechen. Bereitung der Uranlösung.

Die Natriumacetatlösung soll in 100 ccm 10 g Natriumacetat und 10 g Acidum aceticum concentratum enthalten. Zu jeder Titrierung nimmt man von dieser Lösung 5 ccm auf je 50 ccm Harn.

Bei der Ausführung der Titrierung misst man in ein Becherglas 50 ccm des filtrierten Harnes ab, setzt 5 ccm der Natriumacetlösung zu, bedeckt das Becherglas mit einem Uhrgläschen und erwärmt im Wasserbade. Hierauf lässt man die Uranlösung aus der Bürette zufliessen, und wenn der Niederschlag nicht mehr sich merkbar vermehrt, lässt man einen herausgenommenen Tropfen auf einer Porzellanplatte mit einem Tropfen Blutlaugensalzlösung zusammenfliessen. So lange noch zu wenig Uranlösung zugesetzt worden ist, bleibt die Farbe hierbei nur blassgelb, und man muss mehr Uranlösung zusetzen; sobald man aber den geringsten Überschuss von Uranlösung zugesetzt hat, wird die Farbe schwach rötlich braun. Hat man diesen Punkt erreicht, so erwärmt man von neuem und wiederholt die Prüfung mit einem neuen Tropfen. Erhält man auch diesmal eine Färbung von derselben Stärke wie die Endreaktion bei der Titerstellung, so ist die Titration beendigt. Widrigenfalls setzt man die Uranlösung tropfenweise zu, bis eine nach erneuertem Erwärmen bleibende Färbung hervortritt, und wiederholt dann den Versuch mit neuen 50 ccm des Harnes. Die Berechnung ist so einfach, dass es überflüssig ist, dieselbe durch ein Beispiel zu beleuchten. Ausführung der Titrierung.

Auf die nun angegebene Weise bestimmt man die Gesamtmenge der Phosphorsäure im Harne. Will man dagegen die an alkalische Erden und die an Alkalien gebundene Phosphorsäure gesondert kennen lernen, so bestimmt man erst die gesamte Phosphorsäure in einer Harnportion und scheidet dann in einer anderen Portion die Erdphosphate mit Ammoniak aus. Den Niederschlag sammelt man auf einem Filtrum, wäscht ihn aus, spült ihn mit Wasser in ein Becherglas hinab, setzt Essigsäure zu und löst ihn durch Erwärmen. Diese Lösung verdünnt man darauf mit Wasser zu 50 ccm, setzt 5 ccm Natriumacetatlösung hinzu und titriert wie gewöhnlich mit Uranlösung. Die Differenz der in beiden Bestimmungen gefundenen Phosphorsäuremengen gibt die Menge der an Alkalien gebundenen Phosphorsäure an. Die Resultate fallen indessen nicht ganz genau aus, weil bei der Ausfällung mit Ammoniak eine teilweise Umsetzung der Monophosphate der Erdalkalien und auch des Calciumdiphosphates zu Triphosphaten der Erdalkalien und Ammoniumphosphat geschieht, Gesonderte Bestimmung der an Alkalien u. Erden gebundenen Phosphorsäure.

wodurch das Verhältnis zu gunsten der an Alkalien gebundenen, in Lösung bleibenden Phosphorsäure etwas verändert wird.

Sulfate. Die Schwefelsäure des Harnes rührt nur zum ganz kleinen Teil von Sulfaten der Nahrung her. Zum unverhältnismässig grössten Teil entsteht sie bei der Verbrennung des schwefelhaltigen Eiweisses im Körper, und es ist hauptsächlich diese Schwefelsäurebildung aus dem Eiweisse, welche den oben besprochenen Überschuss von Säure, den Basen gegenüber, im Harne bedingt. Die Menge der durch den Harn ausgeschiedenen Schwefelsäure kann zu etwa 2,5 g H_2SO_4 pro 24 Stunden angeschlagen werden. Da die Schwefelsäure hauptsächlich aus dem Eiweisse stammt, geht auch die Schwefelsäureausscheidung der Stickstoffausscheidung ziemlich parallel, und das Verhältnis $N : H_2SO_4$ ist auch ziemlich regelmässig = 5 : 1. Ein vollständiger Parallelismus ist nicht zu erwarten, weil einerseits ein Teil des Schwefels stets als neutraler Schwefel ausgeschieden wird und andererseits der (niedrige) Gehalt der verschiedenen Proteinstoffe an Schwefel relativ weit grössere Abweichungen als der (hohe) Gehalt an Stickstoff zeigt. Im grossen und ganzen gehen indessen sowohl unter normalen wie unter krankhaften Verhältnissen die Stickstoff- und Schwefelsäureausscheidung einander ziemlich parallel. Die Schwefelsäure kommt im Harne teils präformiert (als Sulfatschwefelsäure) und teils als Ätherschwefelsäure vor. Man bezeichnet allgemein jene als *A*- und diese als *B*-Schwefelsäure.

Sulfate im Harne.

Die Menge der Gesamtschwefelsäure bestimmt man, unter Beobachtung der in ausführlicheren Handbüchern gegebenen Vorschriften, in der Weise, dass man 100 ccm des filtrierten Harnes nach Zusatz von 5 ccm konzentrierter Salzsäure 15 Minuten kocht, im Sieden mit 2 ccm gesättigter $BaCl_2$-Lösung fällt und dann noch einige Zeit erwärmt, bis das Baryumsulfat sich vollständig abgesetzt hat. Der Niederschlag muss nach dem Auswaschen mit Wasser auch mit Alkohol und Äther (zur Entfernung harzartiger Substanzen) gewaschen werden, bevor er nach den allgemein bekannten Vorschriften behandelt wird.

Bestimmung der Gesammtschwefelsäure.

Zur getrennten Bestimmung der Sulfatschwefelsäure und der Ätherschwefelsäure kann man nach der Methode von BAUMANN erst die Sulfatschwefelsäure aus dem mit Essigsäure angesäuerten Harne mit $BaCl_2$ ausfällen und dann durch Sieden nach Zusatz von Salzsäure die Ätherschwefelsäuren zersetzen und die freigewordene Schwefelsäure als Baryumsulfat ausfällen. Noch besser verfährt man jedoch auf folgende, von SALKOWSKI[1]) angegebene Weise.

200 ccm Harn fällt man mit dem gleichen Volumen einer Barytlösung, welche aus 2 Vol. Barythydrat und 1 Vol. Chlorbaryumlösung, beide bei Zimmertemperatur gesättigt, besteht. Man filtriert durch ein trockenes Filtrum, misst von dem Filtrate, welches nur die Ätherschwefelsäuren enthält, 100 ccm ab, setzt 10 ccm Salzsäure von dem spez. Gewicht 1,12 zu, kocht 15 Minuten und erwärmt dann auf dem Wasserbade, bis der Niederschlag sich vollständig abgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit vollständig klar geworden ist. Dann filtriert man, wäscht mit warmem Wasser, mit Alkohol und Äther und verfährt im übrigen nach den üblichen Vorschriften. Aus der Differenz zwischen der so gefundenen Ätherschwefelsäure und der in einer besonderen Harnportion bestimmten Gesamtschwefelsäure berechnet sich die Menge der Sulfatschwefelsäure.

Gesonderte Bestimmung der Sulfat- und der Ätherschwefelsäure.

1) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. 79.

Nitrate kommen in geringer Menge im Menschenharne vor (SCHÖNBEIN) und sie stammen wahrscheinlich von dem Trinkwasser und der Nahrung her. Nach WEYL und CITRON[1]) ist ihre Menge am kleinsten bei Fleischkost und am grössten bei vegetabilischer Nahrung; die Menge soll als Mittel etwa 42,5 mg im Liter sein. Nitrate.

Kalium und **Natrium.** Die von einem gesunden Erwachsenen bei gemischter Kost pro 24 Stunden mit dem Harne ausgeschiedene Menge dieser Stoffe ist nach SALKOWSKI[2]) 3—4 g K_2O und 5—8 g Na_2O, dürfte aber als Mittel auf etwa 2—3, bezw. 4—6 g geschätzt werden können. Das Verhältnis K : Na ist gewöhnlich wie 3 : 5. Die Menge hängt vor allem von der Nahrung ab. Beim Hungern kann der Harn nach und nach reicher an Kalium als an Natrium werden, was von dem Aufhören der Kochsalzzufuhr und dem Umsatze der kalireichen Gewebe herrührt. Im Fieber kann ebenfalls die Menge des Kaliums relativ bedeutend grösser werden, während nach der Krise das Umgekehrte der Fall ist. Kalium und Natrium.

Die quantitative Bestimmung dieser Stoffe geschieht nach den in grösseren Handbüchern angegebenen gewichtsanalytischen Methoden. Für die Bestimmung der Gesamtmenge der Alkalien haben in neuerer Zeit PRIBRAM und GREGOR und für die des Kaliums allein AUTENRIETH und BERNHEIM[3]) neue Methoden ausgearbeitet.

Ammoniak. In dem Harne des Menschen und der Fleischfresser findet sich regelmässig etwas Ammoniak. Dieses Ammoniak dürfte nach dem oben (S. 476) von der Harnstoffbildung aus Ammoniak Gesagten wohl zum Teil einen kleinen Ammoniakrest repräsentieren, welcher wegen des Überschusses der bei der Verbrennung entstandenen Säuren, den fixen Alkalien gegenüber, von solchen Säuren gebunden und demnach von der Synthese zu Harnstoff ausgeschlossen worden ist. Mit dieser Anschauung stimmt auch die Beobachtung von CORANDA, dass die Ammoniakausscheidung bei vegetabilischer Kost kleiner und bei reichlicher Fleischkost grösser als bei gemischter Kost ist. Bei gemischter Kost beträgt die mittlere Menge des mit dem Harne ausgeschiedenen Ammoniaks etwa 0,7 g NH_3 pro 24 Stunden (NEUBAUER), und nach CAMERER jr. entspricht sie 4,6—5,6 p. c. von dem Gesamtstickstoffe im Harne. Es ist indessen, wie oben gesagt, nicht alles Ammoniak im Harne, sondern nur ein Teil desselben, welches einen solchen, durch die Neutralisation mit Säuren der Harnstoffsynthese entzogenen Rest repräsentiert, denn selbst nach anhaltender Zufuhr von fixen Alkalien wird nach STADELMANN und BECKMANN[4]) noch Ammoniak mit dem Harne ausgeschieden. Ammoniak im Harne.

Das Ammoniak kommt im Blute, als Mittel zu etwa 0,90 mg in 100 ccm Menschenblut, und in wechselnden Mengen in allen bisher untersuchten Ge-

1) SCHÖNBEIN, Journ. f. prakt. Chem. **92**; WEYL, VIRCHOWS Arch. **96**; mit CITRON, ebenda **101**.

2) Ebenda **53**.

3) PRIBRAM u. GREGOR, Zeitschr. f. analyt. Chem. **38**; AUTENRIETH u. BERNHEIM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

4) CORANDA, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **12**; STADELMANN (u. BECKMANN), Einfluss der Alkalien auf den Stoffwechsel etc., Stuttgart 1890; CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **43**.

weben vor[1]). Namentlich in den Zellen der Verdauungsdrüsen, des Magens, des Pankreas und der Darmschleimhaut (beim Hunde) wird es nach NENCKI und ZALESKI[2]) zur Zeit der Verdauung eiweissreicher Nahrung reichlich gebildet und der Leber zugeführt. Das der Leber zugeführte Ammoniak wird (vergl. oben) daselbst in Harnstoff umgewandelt, und man könnte deshalb auch erwarten, dass bei gewissen Lebererkrankungen eine vermehrte Ammoniakausscheidung und eine verminderte Harnstoffbildung vorkommen würden. Inwieweit dies zutrifft, ist schon in dem vorigen (S. 479) erwähnt worden, und es wird hier auf die Arbeiten der dort zitierten Forscher hingewiesen.

Ammoniak in Blut und Geweben.

Bei Menschen und Fleischfressern wird die Ammoniakausscheidung durch die Zufuhr von Mineralsäuren vermehrt, und in derselben Weise wirken, wie JOLIN zeigte, auch solche organische Säuren, die, wie die Benzoesäure, im Körper nicht verbrannt werden. Das bei der Eiweisszersetzung freigewordene Ammoniak wird also zum Teil zur Neutralisation der eingeführten Säuren verwendet, und hierdurch wird ein schädliches Entziehen der fixen Alkalien verhütet. Der Pflanzenfresser hingegen entbehrt zwar nicht gänzlich dieser Fähigkeit, besitzt sie aber jedenfalls nur in geringem Grade (WINTERBERG)[3]). Bei ihm werden deshalb die eingeführten Säuren durch fixe Alkalien neutralisiert und nach Zufuhr von Mineralsäuren treten infolge der Alkalientziehung bald deletäre Wirkungen auf.

Säuren und Ammoniakausscheidung.

Wie die von aussen eingeführten wirken nun auch die im Tierkörper bei dem Eiweisszerfalle entstandenen Säuren auf die Ammoniakausscheidung. Aus diesem Grunde wird bei Menschen und Fleischfressern der Ammoniakgehalt des Harnes vermehrt unter solchen Umständen und bei solchen Krankheiten, in welchen durch gesteigerten Eiweissumsatz eine vermehrte Säurebildung stattfindet. Dies ist z. B. bei Sauerstoffmangel, im Fieber und bei Diabetes der Fall. In dieser letzteren Krankheit können ausserdem organische Säuren, β-Oxybuttersäure und Acetessigsäure entstehen, welche an Ammoniak gebunden in den Harn übergehen[4]).

Ammoniakausscheidung in Krankheiten.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung des Ammoniaks geschah früher am häufigsten nach der Methode von SCHLÖSING. Das Prinzip dieser Methode besteht darin, dass man aus einer abgemessenen Menge Harn das Ammoniak mit Kalkwasser in einem abgeschlossenen Raum frei macht und das frei gewordene Ammoniak von einer abgemessenen Menge $\frac{N}{10}$ Schwefelsäure absorbieren lässt. Nach beendeter Absorption des Ammoniaks erfährt man die Menge desselben durch Titration der rückständigen, freien Schwefelsäure mit einer

Bestimmung des Ammoniaks.

[1]) Vergl. SALASKIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25, S. 449 und Fussnote 4 u. 5, S. 201.

[2]) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 4 und SALASKIN l. c. Vergl. ferner NENCKI u. ZALESKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37 und Fussnote 3, S. 350.

[3]) JOLIN, Skand. Arch. f. Physiol. 1; WINTERBERG, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. Über das Verhalten der Ammoniaksalze im Tierkörper vergl. man, ausser den S. 476 zitierten Arbeiten auch RUMPF und KLEINE, Zeitschr. f. Biologie 34.

[4]) Über Ammoniakausscheidung in Krankheiten vergl. man unter anderen Arbeiten RUMPF, VIRCHOWS Arch. 143; HALLERVORDEN, ebenda.

$\frac{N}{10}$-Lauge. Diese Methode gibt jedoch leicht etwas zu niedrige Zahlen, und man muss, um ganz genaue Werte zu erhalten, nach der von BOHLAND (PFLÜGERs Arch., Bd. 43, S. 32) angebenen Modifikation arbeiten.

Die neueren Methoden zur Bestimmung des Ammoniaks gehen alle darauf hinaus, das Ammoniak nach Zusatz von Kalk, Magnesia oder Alkalikarbonat bei niedriger Temperatur entweder mit Hilfe des Vakuums abzudestillieren (NENCKI und ZALESKI, WURSTER, KRÜGER und REICH und SCHITTENHELM, SCHAFFER) oder mit einem Luftstrome auszutreiben (FOLIN) und in eine titrierte Säure aufzufangen. Neuere Methoden.

Nach der Methode von KRÜGER, REICH und SCHITTENHELM[1]) werden 25 bis 50 ccm Harn im Destillationskolben mit ca. 10 g Chlornatrium und 1 g Natriumkarbonat versetzt und bei Gegenwart von Alkohol, um das Schäumen zu verhindern, bei + 43° C und einem Drucke von 30—40 m. m. Hg mit Hilfe der Luftpumpe destilliert. Das Ammoniak wird in eine mit $\frac{N}{10}$-Säure beschickte PÉLIGOTsche Röhre, die mit Eiswasser abgekühlt wird, eingeleitet und zuletzt unter Anwendung von Rosolsäure titriert. Bezüglich der näheren Angaben wird auf die Originalabhandlungen hingewiesen. Die Methode von SCHAFFER ist in der Hauptsache dieselbe. Ammoniakbestimmung

Calcium und **Magnesium** kommen zum unverhältnismässig grössten Teil als Phosphate im Harne vor. Die Menge der täglich ausgeschiedenen Erdphosphate beträgt etwas mehr als 1 g und von dieser Menge kommen annähernd $^2/_3$ auf das Magnesium- und $^1/_3$ auf das Calciumphosphat. Im sauren Harne finden sich sowohl einfach wie zweifach saure Erdphosphate, und die Löslichkeit der ersteren, unter denen das Calciumsalz $CaHPO_4$ besonders schwerlöslich ist, soll durch die Gegenwart von zweifach saurem Alkaliphosphat und Chlornatrium im Harne wesentlich erhöht werden (A. OTT)[2]). Die Menge der alkalischen Erden im Harne ist wesentlich von der Menge und Beschaffenheit der Nahrung abhängig. Die resorbierten Kalksalze werden nämlich zum grossen Teil wieder in den Darm ausgeschieden und die Menge der Kalksalze im Harne ist deshalb auch kein Mass für die Resorption derselben. Zufuhr von leicht löslichen Kalksalzen oder Zusatz von Salzsäure zu der Nahrung kann deshalb auch den Kalkgehalt des Harnes vermehren, während derselbe umgekehrt durch Zusatz von Alkaliphosphat zu den Speisen oder Alkalizufuhr herabgesetzt werden kann. Über konstante und regelmässige Veränderungen der Ausscheidung von Kalk- und Magnesiasalzen in Krankheiten ist wenig Sicheres bekannt, und auch hier dürfte die Ausscheidung hauptsächlich von der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, der Säurebildung und der Säurezufuhr abhängig sein. Calcium und Magnesium.

Die quantitative Bestimmung des Calciums und des Magnesiums wird nach allgemein bekannten Regeln ausgeführt.

Eisen kommt im Harne nur in geringer Menge und wie es scheint nicht als Salz sondern nach den Untersuchungen von KUNKEL, GIACOSA, KOBERT und seinen Schülern in organischen Verbindungen — zum Teil angeblich als Farbstoff oder Chromogen — vor. Die Angaben Eisen.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **39**; SCHAFFER, Amer. Journ. of Physiol. 8, wo man die Literatur findet.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **10**.

über die Menge des Eisens deuten darauf hin, dass diese Menge eine sehr schwankende, von 1—11 mg im Liter Harn (MAGNIER, GOTTLIEB, KOBERT und seine Schüler), ist. A. JOLLES fand als Mittel bei 12 Personen 8 mg Eisen pro 24 Stunden, während HOFFMANN, NEUMANN und MAYER [1]) niedrige Werte, als Mittel 1,09 und 0,983 mgm, fanden. Die Menge der *Kieselsäure* beträgt nach den gewöhnlichen Angaben etwa 0,3 p. m. Spuren von *Hydroperoxyd* kommen auch im Harne vor.

Die *Gase* des Harnes sind Kohlensäure, Stickstoff und Spuren von Sauerstoff. Die Menge des Stickstoffes ist nicht ganz 1 Vol.-Prozent. Die der Kohlensäure schwankt bedeutend. Im sauren Harne ist sie kaum halb so gross wie in neutralem oder alkalischem Harn.

IV. Menge und quantitative Zusammensetzung des Harnes.

Die Menge und Zusammensetzung des Harnes sind grossen Schwankungen unterworfen. Diejenigen Umstände, welche unter physiologischen Verhältnissen auf dieselben den grössten Einfluss ausüben, sind jedoch folgende: Der Blutdruck und die Geschwindigkeit des Blutstromes in den Glomerulis; der Gehalt des Blutes an Harnbestandteilen, besonders an Wasser, und endlich auch der Zustand der sezernierenden Drüsenelemente selbst. Vor allem hängen selbstverständlich die Menge und die Konzentration des Harnes von der Grösse der Wassermenge ab, welche dem Blute zugeführt wird, bezw. den Körper auf anderen Wegen verlässt. Es wird also die Harnabsonderung durch reichliches Wassertrinken oder verminderte Wasserabfuhr auf anderen Wegen vermehrt und umgekehrt bei verminderter Wasserzufuhr, bezw. grösserem Wasserverluste auf anderen Wegen vermindert. Gewöhnlich wird beim Menschen durch die Nieren ebensoviel Wasser wie durch Haut, Lungen und Darm zusammen ausgeschieden. Bei niedriger Temperatur und feuchter Luft, unter welchen Verhältnissen die Wasserausscheidung durch die Haut herabgesetzt ist, kann die Harnabsonderung dagegen bedeutend zunehmen. Verminderte Wasserzufuhr oder vermehrte Ausscheidung von Wasser auf anderen Wegen — wie bei heftigen Diarrhöen, heftigem Erbrechen oder reichlicher Schweissabsonderung — vermindern dagegen die Harnabsonderung stark. Es kann also z. B. bei starker Sommerhitze die tägliche Harnmenge auf 500—400 ccm herabsinken, während man nach reichlichem Wassertrinken eine Harnausscheidung von 3000 ccm beobachtet hat. Die im Verlaufe von 24 Stunden entleerte Harnmenge muss also bedeutend schwanken können; gewöhnlich wird sie jedoch beim gesunden erwachsenen Manne durchschnittlich zu 1500 ccm und beim Weibe zu 1200 ccm berechnet. Das Minimum der Absonderung fällt in die Nacht, etwa zwischen 2—4 Uhr. Maxima fallen in die ersten Stunden nach dem Erwachen und in die Zeiträume von 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten.

Auf die Menge und Zusammensetzung des Harnes einwirkende Umstände.

Die Menge des Harnes unter verschiedenen Umständen

1) KUNKEL, zit. nach MALYS Jahresber. **11**; GIACÓSA, ebenda **16**; KOBERT, Arbeiten des pharm. Instit. zu Dorpat **7**, Stuttgart 1891; MAGNIER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **7**; GOTTLIEB, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **26**; JOLLES, Zeitschr. f. annal. Chem. **36**; HOFFMANN, Zeitschr. f. annal. Chem. **40**; NEUMANN u. MAYER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **37**.

Die Menge der im Verlaufe von 24 Stunden abgesonderten festen Stoffe ist, selbst bei schwankender Harnmenge, ziemlich konstant und zwar um so mehr, je gleichmässiger die Lebensweise ist. Dagegen verhält sich selbstverständlich der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen im allgemeinen umgekehrt wie die Harnmenge. Die Menge der festen Stoffe pro 24 Stunden wird gewöhnlich durchschnittlich zu 60 g berechnet. Die Menge derselben kann man mit annähernder Genauigkeit aus dem spez. Gewichte in der Weise berechnen, dass man die zweite und dritte Dezimalstelle der das spez. bei 15° Gewicht angebenden Zahl mit dem HÄSERschen Koeffizienten 2,33 multipliziert. Das Produkt gibt die Menge der festen Stoffe in 1000 ccm Harn an, und wenn die Menge des in 24 Stunden abgesonderten Harnes gemessen wird, lässt sich also die Menge der in demselben Zeitraume abgesonderten festen Stoffe leicht berechnen. Werden z. B. im Laufe von 24 Stunden 1050 ccm Harn von dem spez. Gewichte 1,021 abgesondert, so ist also die Menge der festen Stoffe: $21 \times 2{,}33 = 48{,}9$, und $\frac{48{,}9 \times 1050}{1000} = 51{,}35$ g. Der Harn enthielt also in diesem Falle 48,9 p. m. feste Stoffe, und die Tagesmenge der letzteren war 51,35 g. LONG[1]) hat in neueren Bestimmungen den Koeffizienten für das bei 25° genommene spez. Gewicht gleich 2,6 gefunden, was also etwa dem HÄSERschen Koeffizienten bei 15° entspricht.

Die Tagesmenge der festen Harnbestandteile.

Berechnung der festen Stoffe aus dem spez. Gewichte.

Diejenigen Stoffe, welche unter physiologischen Verhältnissen auf die Dichte des Harnes besonders einwirken, sind das Kochsalz und der Harnstoff. Da das spez. Gewicht des ersteren 2,15, das des letzteren dagegen nur 1,32 beträgt, so ist es einleuchtend, dass, wenn das relative Mengenverhältnis dieser zwei Stoffe wesentliche Abweichungen von dem Normalen zeigt, die obige, auf dem spez. Gewichte gegründete Berechnung weniger genau werden muss. Dasselbe muss auch der Fall sein, wenn ein an normalen Bestandteilen ärmerer Harn reichlichere Mengen von fremden Stoffen, Eiweiss oder Zucker, enthält.

Fehlerquellen bei der obigen Berechnung

Wie oben erwähnt, nimmt im allgemeinen der Prozentgehalt des Harnes an festen Stoffen mit einer grösseren abgesonderten Harnmenge ab, und bei einer reichlichen Harnabsonderung (einer *Polyurie*) hat deshalb auch in der Regel der abgesonderte Harn ein niedriges spez. Gewicht. Eine wichtige Ausnahme hiervon macht jedoch die Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus), bei welcher in sehr reichlicher Menge ein Harn abgesondert wird, dessen spez. Gewicht, des hohen Zuckergehaltes wegen, sehr hoch sein kann. Bei Absonderung von nur wenig Harn (*Oligurie*), wie bei starkem Schwitzen, bei Diarrhöen und beim Fieber, ist das spez. Gewicht in der Regel sehr hoch, der Prozentgehalt an festen Stoffen gross und die Farbe dunkel. Zuweilen, wie z. B. in gewissen Fällen von Albuminurie, kann jedoch umgekehrt der Harn trotz der Oligurie ein niedriges spez. Gewicht haben, blass gefärbt und arm an festen Stoffen sein.

Menge und Konzentration des Harnes unter abnormen Verhältnissen.

Für gewisse Fälle ist es auch von Interesse, die Relation zwischen Kohlenstoff und Stickstoff oder den Quotienten $\frac{C}{N}$ zu kennen. Dieser Quotient kann

1) Biochem. Zentralbl. 1, S. 515 u. 703.

Kohlenstoff-, Stickstoff-Quotient.

zwischen 0,7—1 schwanken; er beträgt im allgemeinen als Mittel 0,87, ändert sich aber je nach der Natur der Nahrung und ist grösser nach kohlehydratreicher als nach fettreicher Nahrung (SCHOLZ, BOUCHARD, PREGL, TANGL)[1].

Wegen der grossen Schwankungen, welche die Zusammensetzung des Harnes zeigen kann, ist es schwierig und von wenig Interesse, eine tabellarische Übersicht über die Zusammensetzung desselben zu liefern. Zu einigem Nutzen dürfte jedoch vielleicht die folgende tabellarische Zusammenstellung werden können, wobei jedoch nicht übersehen werden darf, dass die Zahlen nicht auf 1000 Teile Harn sich beziehen, sondern nur annähernd diejenigen Mengen der wichtigsten Hauptbestandteile angeben, welche im Laufe von 24 Stunden bei einer durchschnittlichen Harnmenge von 1500 ccm abgesondert werden.

Tagesmenge der verschiedenen Harnbestandteile.

Tagesmenge der festen Stoffe = 60 g.

Organische Bestandteile = 35 g.		Anorganische Bestandteile = 25 g.	
Harnstoff	30,0 g	Chlornatrium (NaCl)	15,0 g
Harnsäure	0,7 "	Schwefelsäure (H_2SO_4)	2,5 "
Kreatinin	1,0 "	Phosphorsäure (P_2O_5)	2,5 "
Hippursäure	0,7 "	Kali (K_2O)	3,3 "
Übrige org. Stoffe	2,6 "	Ammoniak (NH_3)	0,7 "
		Magnesia (MgO)	0,5 "
		Kalk (CaO)	0,3 "
		Übrige anorgan. Stoffe	0,2 "

Der Gehalt des Harnes an festen Stoffen ist durchschnittlich 40 p. m. Die Menge des Harnstoffes ist etwa 20 und die des Kochsalzes etwa 10 p. m.

Physikalisch-chemische Analyse.

In noch höherem Grade als bei der Analyse anderer tierischen Flüssigkeiten sind die physikalisch-chemischen Methoden in der Harnanalyse zur Anwendung gekommen. Namentlich hat man in sehr grosser Menge kryoskopische Bestimmungen, in geringerer Zahl auch Bestimmungen der Leitfähigkeit ausgeführt. Man hat ferner nach konstanten Beziehungen zwischen den nach physikalisch-chemischen und den nach analytischen Methoden gefundenen Grössen, wie z. B. zwischen Gefrierpunktserniedrigung und spez. Gewicht oder Kochsalzgehalt u. a. gesucht, oder man hat auf Grundlage der nach verschiedenen Methoden erhaltenen Werte bestimmte Gesetzmässigkeiten in der Zusammensetzung des Harnes überhaupt zu finden sich bemüht, um daraus Aufklärung über den Mechanismus der Harnabsonderung oder diagnostische Anhaltspunkte zu gewinnen. Die erhaltenen Werte sind aber, wie zu erwarten war, so ausserordentlich stark schwankend und von so vielen, schwer kontrollierbaren Verhältnissen abhängig, dass aus ihnen bestimmte Schlüsse nur mit grosser Vorsicht zu ziehen sind. Über den Wert und die Brauchbarkeit der verschiedenen Konstanten und Relationen, welche man den theoretischen Erwägungen zu grunde legt, sind auch leider die Ansichten noch zu divergierend.

---

1) PREGL, PFLÜGERS Arch. 75, wo man auch die früheren Arbeiten findet; TANGL Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899. Suppl.

V. Zufällige Harnbestandteile.

Das Auftreten zufälliger, von Arzneimitteln oder von in den Körper eingeführten fremden Stoffen herrührender Harnbestandteile kann aus praktischen Rücksichten von Bedeutung werden, weil derartige Bestandteile einerseits bei gewissen Harnuntersuchungen störend wirken und andererseits ein gutes Mittel zur Entscheidung, ob gewisse Stoffe eingenommen worden sind oder nicht, abgeben können. Von diesem Gesichtspunkte aus sollen auch einige solche Stoffe in einem folgenden Abschnitte (über die pathologischen Harnbestandteile) besprochen werden. Von einem besonders grossen, physiologisch-chemischen Interesse ist jedoch das Auftreten zufälliger oder fremder Stoffe im Harne in den Fällen, in welchen sie die Art der chemischen Umsetzungen gewisser Substanzen innerhalb des Körpers zu beleuchten geeignet sind. Da die anorganischen Stoffe, welche zum grossen Teil den Körper unverändert verlassen [1]), von diesem Gesichtspunkte aus von geringerem Interesse sind, muss die Hauptaufgabe hier die sein, die Umsetzungen gewisser, in den Tierkörper eingeführter organischer Substanzen zu besprechen, insoferne als diese Umsetzungen durch Untersuchung des Harnes der Forschung zugänglich gewesen sind. **Zufällige Harnbestandteile.**

Die der **Fettreihe** angehörenden Stoffe fallen meistens, wenn auch mehrere Ausnahmen von der Regel vorkommen, einer zu den Endprodukten des Stoffwechsels führenden Verbrennung anheim, wobei jedoch oft ein kleinerer oder grösserer Teil des fraglichen Stoffes der Oxydation sich entzieht und in dem Harne unverändert erscheint. In dieser Weise verhält sich unter anderem ein Teil der dieser Reihe angehörenden Säuren, welche sonst im allgemeinen zu Wasser und Karbonaten verbrannt werden und den Harn neutral oder alkalisch machen können. Die an Kohlenstoff ärmeren *flüchtigen Fettsäuren* werden weniger leicht als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen deshalb auch in grösserer Menge — dies gilt besonders von der Ameisensäure und der Essigsäure — unverändert in den Harn über (SCHOTTEN, GRÉHANT und QUINQUAUD)[2]). Über das Verhalten der Oxalsäure gehen die Angaben auseinander. Bei Vögeln wird sie nach GAGLIO und GIUNTI nicht oxydiert. Bei Säugetieren wird sie nach GIUNTI grösstenteils oxydiert, während sie nach GAGLIO und POHL bei ihnen unzerstörbar ist. Beim Menschen wird sie nach MARFORI und GIUNTI zum grössten Teil oxydiert. Die neueren Untersuchungen von SALKOWSKI, PIERALLINI, STRADOMSKY, KLEMPERER und TRITSHLER[3]) sprechen **Verhalten der organ. Säuren.**

1) Bezüglich des Verhaltens einiger solchen Stoffen vergl. man: HEFFTER, Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn, Ergebnisse d. Physiol. 2, Abt. 1.

2) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; GRÉHANT u. QUINQUAUD, Compt. rend. **104**.

3) GAGLIO, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 22; GIUNTI, Chem. Zentralbl. 1897, 2; MARFORI, MALYS Jahresber. 20 u. 27; POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37; SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1900; PIERALLINI, VIRCHOWS Arch. **160**; STRADOMSKY, ebenda **163**; KLEMPERER u. TRITSCHLER, Zeitschr. f. klin. Med. **44**.

ebenfalls dafür, dass die Oxalsäure zum Teil im Tierkörper oxydiert wird. Um den Bruchteil der eingeführten und resorbierten Oxalsäure, welcher mit dem Harne ausgeschieden, bezw. im Körper verbrannt wird, genau zu ermitteln, ist es jedoch notwendig zu wissen, ob nicht ein Teil der Säure im Darme zersetzt wird und der Resorption entgeht. Die Weinsäuren verhalten sich nach BRION[1]) verschieden, indem nämlich beim Hunde die Linksweinsäure zum allergrössten Teile, die Rechtsweinsäure dagegen nur zu etwas mehr als 70 p. c. verbrannt wurde. In noch geringerem Grade wurde die Traubensäure im Tierkörper oxydiert. Bernsteinsäure und Äpfelsäure sind nach POHL[2]) völlig verbrennbar. Beispiele von dem verschiedenen Verhalten stereoisomerer Substanzen im Tierkörper sind schon in dem vorigen (Kap. 3 S. 88) geliefert worden.

Die *Säureamide* scheinen im Körper nicht umgesetzt zu werden (SCHULTZEN und NENCKI)[3]). Die *Aminosäuren* scheinen zwar zum kleinen Teil unverändert ausgeschieden werden zu können, aber sonst werden sie, wie oben S. 475 von dem Leucin, dem Glykokoll und der Asparaginsäure gesagt worden ist, im Körper zersetzt und sie können dabei eine vermehrte Harnstoffausscheidung hervorrufen. Das Sarkosin (Methylglykokoll), $NH(CH_3) . CH_2 . COOH$, dürfte ausserdem vielleicht zum kleinen Teil in die entsprechende Uraminosäure, die Methylhydantoinsäure, $NH_2 . CO . N(CH_3) . CH_2 . COOH$, übergehen (SCHULTZEN)[4]). Ebenso kann das Taurin, die Aminoäthansulfonsäure, welches zwar bei verschiedenen Tieren etwas verschieden sich verhält (SALKOWSKI)[5]), beim Menschen wenigstens zum Teil in die entsprechende Uraminosäure, die Taurokarbaminsäure, $NH_2 . CO . NH . C_2H_4 . SO_2 . OH$, übergehen. Ein Teil des Taurins erscheint auch als solches im Harne. Beim Kaninchen erscheint, wenn das Taurin in den Magen eingeführt wird, fast aller Schwefel des eingeführten Taurins als Schwefelsäure und unterschweflige Säure im Harne wieder. Nach subkutaner Injektion kommt das Taurin dagegen zum grossen Teil unverändert im Harne wieder zum Vorschein.

Verhalten der Aminosäuren

Die *Nitrile* mit Einschluss der Blausäure gehen nach LANG in Rhodanverbindungen über, und dieses Rhodan stammt, wie es scheint, von dem leicht abspaltbaren, nicht oxydierten Schwefel der Eiweisskörper her. Dieser Schwefel kann nämlich nach der Beobachtung von PASCHELES bei alkalischer Reaktion und Körpertemperatur leicht das Cyanalkali in Rhodanalkali überführen. Das eingeführte Rhodanalkali wird nach POLLAK[6]) fast quantitativ mit dem Harne ausgeschieden.

Verhalten der Nitrile.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 25.

2) POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37, wo man auch Angaben über die intermediären Produkte bei dem oxydativen Abbau der Fettkörper findet.

3) Zeitschr. f. Biologie 8.

4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 5. Vergl. hierüber aber auch BAUMANN u. v. MERING, ebenda 8, S. 584 und E. SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 4, S. 107.

5) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 6 und VIRCHOWS Arch. 58.

6) LANG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 34; PASCHELES, ebenda; POLLAK, HOFMEISTERS Beitr. 2.

Durch *Substitution mit Halogenen* können sonst leicht oxydable Stoffe schwer oxydierbar werden. Während also die Aldehyde ebenso wie die primären und sekundären Alkohole der Fettreihe leicht und grösstenteils verbrannt werden, sind dagegen die halogensubstituierten Aldehyde und Alkohole schwer oxydabel. Die halogensubstituierten Methane (Chloroform, Jodoform und Bromoform) werden jedoch wenigstens zum Teil verbrannt, und es gehen die entsprechenden Alkaliverbindungen der Halogene in den Harn über[1]). Halogen substituierte Stoffe.

Durch *Bindung an Schwefelsäure* können die sonst leicht oxydablen Alkohole gegen die Verbrennung geschützt werden, und dementsprechend wird auch das Alkalisalz der Äthylschwefelsäure im Körper nicht verbrannt (SALKOWSKI)[2]). Äthylschwefelsäure.

Die *schwefelhaltigen organischen Verbindungen* verhalten sich sonst etwas verschieden. Nach W. SMITH wird der Schwefel der Thiosäuren, wie der Thioglykolsäure, $CH_2 . SH . COOH$, zum Teil auch (nach GOLDMANN) der Aminothiomilchsäure (des Cysteins) und ebenso der Schwefel der Thioalkohole (des Äthylmerkaptans) zu Schwefelsäure oxydiert. Dagegen werden zu Schwefelsäure nicht oxydiert: Äthylsulfid, Sulfone und Sulfosäuren im allgemeinen (SALKOWSKI, SMITH)[3]). Eine Ausnahme macht die Oxäthylsulfonsäure, $HO . C_2H_4 . SO_2OH$, welche zum Teil zu Schwefelsäure oxydiert wird (SALKOWSKI). Schwefelhaltige Verbindungen.

Paarung mit Glukuronsäure kommt nach den Untersuchungen von SUNDVIK und namentlich von O. NEUBAUER bei vielen sowohl substituierten wie nicht substituierten Alkoholen, Aldehyden und Ketonen vor. Es geht also das Chloralhydrat, $C_2Cl_3OH + H_2O$, nachdem es zuerst durch eine Reduktion in Trichloräthylalkohol übergeführt worden ist, in eine linksdrehende, reduzierende Säure, die Urochloralsäure oder Trichloräthylglukuronsäure, $C_2Cl_3H_2 . C_6H_9O_7$, über (MUSCULUS und v. MERING). Unter den von NEUBAUER[4]) (an Kaninchen und Hunden) untersuchten primären Alkoholen gab der Methylalkohol keine gepaarte Glukuronsäure und der Äthylalkohol nur eine geringe Menge solcher. Relativ grosse Mengen lieferten Isobutylalkohol und aktiver Amylalkohol. Sekundäre Alkohole wurden ebenfalls und zwar in grösserem Umfange als die primären, namentlich in reichlicherer Menge bei Kaninchen, mit Glukuronsäure gepaart. Die Ketone unterliegen im Organismus teilweise einer Reduktion zu sekundären Alkoholen und werden dann zum Teil mit Glukuronsäure gepaart Paarung mit Glukuronsäure.

1) Vergl. HARNACK u. GRÜNDLER, Berl. klin. Wochenschr. 1883; ZELLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8**; KAST, ebenda **11**; BINZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**; ZEEHUISEN, MALYS Jahresber. **23**.

2) PFLÜGERS Arch. **4**.

3) SMITH, PFLÜGERS Arch. **53**, **55**, **57** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**; SALKOWSKI, VIRCHOWS Arch. **66**; PFLÜGERS Arch. **39**; GOLDMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **9**; ferner BAUMANN u. KAST, ebenda **14**.

4) SUNDVIK, MALYS Jahresber. **16**; MUSCULUS u. v. MERING, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **8**; ferner v. MERING, ebenda **15**, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**; KÜLZ, PFLÜGERS Arch. **28** u. **33**; O. NEUBAUER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **46**.

ausgeschieden. Auch für das Aceton gelang dieser Nachweis beim Kaninchen, nicht aber beim Hunde.

Aromatische Verbindungen.

Die **homo- und heterocyklischen Verbindungen** gehen, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen — in der Regel nach vorausgegangener teilweiser Oxydation oder nach einer Synthese mit anderen Stoffen — als sog. aromatische Verbindungen in den Harn über. Dass der Benzolkern selbst im Körper zerstörbar ist, dürfte wenigstens für gewisse Fälle nicht zu bezweifeln sein.

Verhalten des Benzolkernes.

Dass das Benzol ausserhalb des Organismus zu Kohlensäure, Oxalsäure und flüchtigen Fettsäuren oxydiert werden kann, ist lange bekannt, und ebenso wie hierbei zuerst eine Sprengung des Benzolringes stattfindet, so muss auch, wie man annimmt, wenn eine Verbrennung der aromatischen Substanzen im Tierkörper zu stande kommen soll, dabei zuerst eine Sprengung des Benzolringes unter Bildung von Fettkörpern stattfinden. Geschieht dies nicht, so wird der Benzolkern als eine aromatische Verbindung der einen oder anderen Art mit dem Harne eliminiert. Wie der schwer verbrennliche Benzolkern eine der Fettreihe angehörende, mit ihm gepaarte Substanz vor dem Zerfalle schützen kann, was z. B. mit dem Glykokoll der Hippursäure der Fall ist, so scheint auch der aromatische Kern selbst durch Synthese mit anderen Stoffen vor dem Zerfalle im Organismus geschützt werden zu können. Ein Beispiel dieser Art liefern die aromatischen Ätherschwefelsäuren.

Verhalten des Benzolkernes.

Die Schwierigkeit zu entscheiden, inwieweit der Benzolkern selbst im Körper zerstört wird, liegt darin, dass man nicht alle die verschiedenen aromatischen Umwandlungsprodukte kennt, welche aus irgend einer in den Körper eingeführten aromatischen Substanz entstehen können, und welche man dementsprechend in dem Harne zu suchen hat. Aus demselben Grunde ist es auch nicht möglich, durch genaue quantitative Bestimmungen zu ermitteln, ob eine eingenommene und resorbierte aromatische Substanz in dem Harne vollständig wieder erscheint oder nicht. Gewisse Beobachtungen haben indessen gezeigt, dass der Benzolkern, wie oben angedeutet wurde, wenigstens in gewissen Fällen im Körper zerstörbar ist. Es haben also SCHOTTEN, BAUMANN u. a. gefunden, dass gewisse Aminosäuren, wie Phenylaminopropionsäure, Aminozimtsäure und das Tyrosin, in den Tierkörper eingeführt keine Vermehrung der Menge der bekannten aromatischen Substanzen im Harne herbeiführen, was eine Zerstörung dieser Aminosäuren im Tierkörper wahrscheinlich macht. Die Phtalsäure ist ein anderes Beispiel einer aromatischen Substanz, die ebenfalls im Tierkörper zum grössten Teil zerstört wird (JUVALTA). Je nach der Stellung der Substituenten zeigen übrigens die Benzolderivate insoferne ein verschiedenes Verhalten, als unter den Biderivaten die Orthoverbindungen nach R. COHN[1]) leichter zerstörbar als die entsprechenden Meta- oder Paraverbindungen sind.

---

1) SCHOTTEN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **7** u. **8**; BAUMANN, ebenda **10**, S. 130. Bezüglich des Verhaltens des Tyrosins vergl. man besonders BLENDERMANN, ebenda **6**; SCHOTTEN, ebenda **7**; BAAS, ebenda **11** und R. COHN, ebenda **14**; JUVALTA, ebenda **13**; R. COHN, ebenda **17**.

Eine *Oxydation* aromatischer Verbindungen findet oft in einer Seitenkette statt, kann jedoch auch in dem Kerne selbst geschehen. Es wird also z. B. das Benzol erst zu Oxybenzol (SCHULTZEN und NAUNYN) und dieses dann weiter zum Teil zu Dioxybenzolen oxydiert (BAUMANN und PREUSSE). Das Naphthalin geht in Oxynaphthalin und wahrscheinlich zum Teil auch in Dioxynaphthalin über (LESNIK und M. NENCKI). Auch die Kohlenwasserstoffe mit einer Amino- oder Iminogruppe können durch Substitution von Wasserstoff durch Hydroxyl oxydiert werden, namentlich wenn die Entstehung eines Derivates mit Parastellung möglich ist (KLINGENBERG). Es geht also beispielsweise das Anilin, $C_6H_5NH_2$, in Paramidophenol über, welches dann als Ätherschwefelsäure, $H_2N . C_6H_4 . O . SO_2OH$, in den Harn übergeht (F. MÜLLER). Das Acetanilid geht zum Teil in Acetylparamidofenol (JAFFÉ und HILBERT, K. MÖRNER) und das Karbazol in Oxykarbazol über (KLINGENBERG)[1]).

Oxydation in dem Benzolkerne.

Eine *Oxydation der Seitenkette* kann in der Weise geschehen, dass Wasserstoffatome durch Hydroxyl ersetzt werden, wie bei der Oxydation von Indol und Skatol zu Indoxyl und Skatoxyl. Es kann aber auch eine Oxydation der Seitenkette unter Bildung von Karboxyl stattfinden, und es werden in dieser Weise beispielsweise Toluol, $C_6H_5 . CH_3$ (SCHULTZEN und NAUNYN), Äthylbenzol, $C_6H_5 . C_2H_5$, und Propylbenzol, $C_6H_5 . C_3H_7$, (NENCKI und GIACOSA)[2]) wie auch viele andere Stoffe zu Benzoesäure oxydiert. In derselben Weise werden Cymol zu Kuminsäure, Xylol zu Toluylsäure, Methylpyridin zu Pyridinkarbonsäure oxydiert usw. Hat die Seitenkette mehrere Glieder, so können die Verhältnisse etwas verschieden sich gestalten. Die Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$, in welcher nur ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Karboxyl eingeschaltet ist, wird nicht oxydiert, sondern nach der Paarung mit Glykokoll als Phenacetursäure ausgeschieden (SALKOWSKI)[3]). Die Phenylpropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, mit zwei Kohlenstoffatomen zwischen Benzolkern und Karboxyl wird dagegen zu Benzoesäure oxydiert[4]). Aromatische Aminosäuren mit drei Kohlenstoffatomen in der Seitenkette, von denen das mittlere die Gruppe NH_2 bindet, wie z. B. das Tyrosin, α-Oxyphenylaminopropionsäure, $C_6H_4(OH) . CH_2 . CH(NH_2) . COOH$, und die α-Phenylaminopropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH(NH_2) . COOH$, scheinen zum grössten Teil im Körper verbrannt zu werden (vergl. oben). Die

Oxydation in der Seitenkette.

1) SCHULTZEN u. NAUNYN, REICHERTS u. DU BOIS-REYMONDS Arch. 1867; BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3, S. 156. Vergl. auch NENCKI u. GIACOSA, ebenda 4; LESNIK u. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 24; F. MÜLLER, Deutsch. med. Wochenschr. 1887; JAFFÉ u. HILBERT, Zeitschr. f. physiol. Chem. 12; MÖRNER, ebenda 13; KLINGENBERG, Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen etc., Inaug.-Dissert., Rostock 1891. Über das Formanilid, welches im wesentlichen wie das Acetanilid sich verhält, vergl. man KLEINE, Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 4.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 7 u. 9.

4) Vergl. E. u. H. SALKOWSKI, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 12.

Phenylaminoessigsäure, welche nur zwei Kohlenstoffatome in der Seitenkette hat, $C_6H_5 . CH(NH_2) . COOH$, verhält sich dagegen anders, indem sie zum Teil in Mandelsäure, Phenylglykolsäure $C_6H_5 . CH(OH) . COOH$, übergeht (SCHOTTEN)[1]).

Substanzen mit mehreren Seitenketten.

Sind am Benzolkern *mehrere Seitenketten* vorhanden, so wird stets nur eine derselben zu Karboxyl oxydiert. Es werden also z. B. Xylol, $C_6H_4(CH_3)_2$, zu Toluylsäure, $C_6H_4(CH_3) . COOH$ (SCHULTZEN und NAUNYN), Mesitylen, $C_6H_3(CH_3)_3$, zu Mesitylensäure, $C_6H_3(CH_3)_2 . COOH$ (L. NENCKI) und Cymol zu Kuminsäure (M. NENCKI und ZIEGLER)[2]) oxydiert.

Paarung mit Glykokoll.

Synthesen aromatischer Substanzen mit anderen Atomgruppen kommen sehr oft vor. Hierher gehört in erster Linie die von WÖHLER entdeckte *Paarung* der Benzoesäure mit *Glykokoll* zu Hippursäure. Alle die zahlreichen aromatischen Substanzen, welche im Tierkörper in Benzoesäure sich umsetzen, werden also wenigstens zum Teil als Hippursäure ausgeschieden. Dieses Verhalten gilt jedoch nicht für alle Tierklassen. Nach den Beobachtungen von JAFFÉ[3]) geht nämlich die Benzoesäure bei Vögeln nicht in Hippursäure, sondern in eine andere stickstoffhaltige Säure, die Ornithursäure, $C_{19}H_{20}N_2O_4$, über. Als Spaltungsprodukt gibt diese Säure ausser Benzoesäure das schon oben S. 78 besprochene Ornithin. Einer Paarung mit Glykokoll zu entsprechenden Hippursäuren unterliegen wie die Benzoesäure nicht nur die Oxybenzoesäuren und mehrere substituierte Benzoesäuren, sondern auch die obengenannten Säuren, Toluyl-, Mesitylen-, Kumin- und Phenylessigsäure. Diese Säuren werden als bezw. Tolur-, Mesitylenur-, Kuminur- und Phenacetursäure ausgeschieden.

Oxy- und Aminobenzoesäuren.

Hinsichtlich der Oxybenzoesäuren ist indessen zu bemerken, dass eine Paarung mit Glykokoll nur für die Salicylsäure und p-Oxybenzoesäure sicher bewiesen ist (BERTAGNINI, BAUMANN, HERTER u. a.), während sie für die m-Oxybenzoesäure von BAUMANN und HERTER[4]) nur sehr wahrscheinlich gemacht wurde. Die Oxybenzoesäuren werden auch zum Teil als gepaarte Schwefelsäuren ausgeschieden, was besonders von der m-Oxybenzoesäure gilt. Die drei Aminobenzoesäuren gingen in den Versuchen von HILDEBRANDT an Kaninchen wenigstens zum Teil unverändert in den Harn über. Wie SALKOWSKI fand und R. COHN[5]) später bestätigte, kann bei Kaninchen die m-Aminobenzoesäure zum Teil in Uraminobenzoesäure, $H_2N . CO . NH . C_6H_4 . COOH$, übergehen. Zum Teil wird sie auch als Aminohippursäure ausgeschieden.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 8.

2) L. NENCKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1; NENCKI u. ZIEGLER, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 5; vergl. auch O. JACOBSEN, ebenda 12.

3) Ebenda 10 u. 11.

4) Zeitschr. f. physiol. Chem. 1, wo auch die Arbeit von BERTAGNINI zitiert ist. Vergl. ferner DAUTZENBERG in MALYS Jahresber. 11, S. 231.

5) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. 7; COHN, ebenda 17; HILDEBRANDT, HOFMEISTERS Beitr. 3.

Die halogensubstituierten Toluole verhalten sich nach HILDEBRANDTS Untersuchungen bei verschiedenen Tieren etwas verschieden. Beim Hunde werden sie in die entsprechenden substituierten Hippursäuren übergeführt. Beim Kaninchen geht das o-Bromtoluol vollständig, das m- oder p-Bromtoluol dagegen nur teilweise in die Hippursäuren über; die drei Chlortoluole gehen beim Kaninchen in die entsprechenden Benzoesäuren über und werden als solche, nicht aber als Hippursäuren, ausgeschieden.

Unter denjenigen Substanzen, welche einer Paarung mit Glykokoll unterliegen können, sind die substituierten Aldehyde von besonderem Interesse. Nach den von R. COHN[1]) über diesen Gegenstand ausgeführten Untersuchungen geht beim Kaninchen der o-Nitrobenzaldehyd nur zu einem sehr geringfügigen Teil in Nitrobenzoesäure über und die Hauptmasse, ca. 90 p. c., wird im Körper zerstört. Der m-Nitrobenzaldehyd geht bei Hunden nach SIEBER und SMIRNOW[2]) in m-Nitrohippursäure, nach COHN in m-nitrohippursauren Harnstoff über. Bei Kaninchen ist das Verhalten nach COHN dagegen ein ganz anderes. Es findet hier nicht nur eine Oxydation des Aldehydes zu Benzoesäure statt, sondern es wird auch die Nitrogruppe zu einer Aminogruppe reduziert und endlich lagert sich unter Austritt von Wasser Essigsäure an die Aminogruppe an, so dass als Endprodukt m-Acetylaminobenzoesäure, $CH_3 . CO . NH . C_6H_4 . COOH$, entsteht. Der Vorgang ist also dem Verhalten des Furfurols analog, und die Reduktion findet nicht im Darme, sondern in den Geweben statt. Der p-Nitrobenzaldehyd verhält sich beim Kaninchen zum Teil wie der m-Aldehyd und geht also zum Teil in p-Acetylaminobenzoesäure über. Ein anderer Teil setzt sich in p-Nitrobenzoesäure um, und der Harn enthält eine chemische Verbindung gleicher Teile dieser zwei Säuren. Bei Hunden gibt nach SIEBER und SMIRNOW der p-Nitrobenzaldehyd nur p-nitrohippursauren Harnstoff. Die oben genannte, aus Methylpyridin (α-Picolin) entstandene Pyridinkarbonsäure geht nach Paarung mit Glykokoll als α-Pyridinursäure in den Harn über[3]). Verhalten der Nitrobenzaldehyde.

Zu denjenigen Substanzen, welche eine Paarung mit Glykokoll eingehen, gehört auch das Furfurol, der Aldehyd der Pyroschleimsäure, welches bei Hunden und Kaninchen, wie JAFFÉ und COHN zeigten, im Körper erst zu Pyroschleimsäure oxydiert und dann nach Paarung mit Glykokoll als Pyromukursäure, $C_7H_7NO_4$, ausgeschieden wird. Bei Vögeln ist das Verhalten ein anderes, indem nämlich die Säure bei ihnen mit einer anderen Substanz, dem Ornithin, $C_5H_{12}N_2O_2$, welches eine Diaminovaleriansäure ist, zu Pyromucinornithursäure sich paart. Wie das Furfurol wird auch das dem Furfuran entsprechende Thiophen, C_4H_4S, zu Thiophensäure oxydiert, die nach JAFFÉ Furfurol, Paarung mit Glykokoll.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 17.

2) Monatshefte f. Chem. 8.

3) Hinsichtlich der umfangreichen Literatur über Glykokollpaarungen kann auf den Aufsatz von O. KÜHLING, Über Stoffwechselprodukte aromatischer Körper, Inaug.-Diss., Berlin 1887, verwiesen werden.

und LEVY[1]) im Körper (Kaninchen) mit Glykokoll sich paart und als Thiophenursäure, $C_7H_7NSO_3$, ausgeschieden wird.

Das Furfurol geht indessen im Säugetierkörper auch in anderer Form eine Paarung mit Glykokoll ein. Es verbindet sich nämlich, wie JAFFÉ und COHN fanden, zum Teil auch mit Essigsäure zu Furfurakrylsäure, $C_4H_3O.CH:CH.COOH$, die mit Glykokoll gepaart, als Furfurakrylursäure in den Harn übergeht.

Äther-schwefelsäuren.

Eine andere, sehr wichtige Synthese der aromatischen Substanzen ist diejenige der *Ätherschwefelsäuren*. Als solche werden, wie BAUMANN und HERTER u. a. gezeigt haben, Phenole und überhaupt die hydroxylierten aromatischen Kohlenwasserstoffe und deren Derivate ausgeschieden[2]).

Oxysäuren.

Eine Paarung aromatischer Säuren mit Schwefelsäure kommt weniger oft vor. In dieser Form werden indessen die oben erwähnten zwei aromatischen Oxysäuren, die p-Oxyphenylessigsäure und p-Oxyphenylpropionsäure zum Teil ausgeschieden. Die Gentisinsäure (Hydrochinonkarbonsäure) vermehrt nach LIKHATSCHEFF[3]) ebenfalls die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harne und dasselbe soll, älteren Angaben entgegen, nach ROST auch mit der Gallussäure (Trioxybenzoesäure) und der Gerbsäure der Fall sein[4]).

Aromatische Oxyketone.

Während das Acetophenon (Phenylmethylketon) $C_6H_5.CO.CH_3$, wie M. NENCKI gezeigt hat, zu Benzoesäure oxydiert und als Hippursäure ausgeschieden wird, gehen nach NENCKI und REKOWSKI[5]) aromatische Oxyketone mit Hydroxylgruppen, wie das Resacetophenon, $C_6H_3(\overset{1}{OH})(\overset{3}{OH})(\overset{4}{COCH_3})$, das Paraoxypropiophenon $C_6H_4(\overset{1}{OH})(\overset{4}{COCH_2CH_3})$ und das Gallacetophenon, $C_6H_2(\overset{1}{OH})(\overset{2}{OH})(\overset{3}{OH})(\overset{4}{CO.CH_3})$ ohne vorherige Oxydation als entsprechende Ätherschwefelsäuren, zum Teil auch als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Das Euxanthon, welches ebenfalls ein aromatisches Oxyketon ist, geht in den Harn als die schon vorher erwähnte gepaarte Glukuronsäure, die Euxanthinsäure, über.

Eine *Paarung* aromatischer Substanzen *mit Glukuronsäure*, welche letztere dadurch vor der Verbrennung geschützt wird, kommt übrigens recht oft vor. Die Phenole gehen, wie oben S. 511 angegeben, z. Teil als gepaarte Glukuronsäuren in den Harn über. Dasselbe gilt von den Homologen der Phenole, von einigen substituierten Phenolen und von vielen aromatischen Sub-

1) JAFFÉ u. COHN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **20** u. **21**; mit LEVY, ebenda **21**.

2) Hinsichtlich der Literatur vergl. man O. KÜHLING l. c.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

4) Über das Verhalten der Gerbsäure und Gallussäure im Tierkörper vergl. man: C. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **16**, wo man die ältere Literatur findet, ferner HARNACK, ebenda **24** und ROST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **38** und Sitzungsber. d. Gesellsch. zur Beförd. d. ges. Naturwiss. zu Marburg 1898.

5) Arch. d. scienc. biol. de St. Pétersbourg **3** und Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27**.

stanzen, auch Kohlenwasserstoffen, nach vorausgegangener Oxydation oder Hydratation. So haben HILDEBRANDT und FROMM und CLEMENS[1]) gezeigt, dass cyklische Terpene und Kampfer durch Oxydation oder Hydratation, in gewissen Fällen durch beides, in Hydroxylderivate, wenn der fragliche Stoff nicht vorher hydroxyliert ist, übergehen, und dass diese Hydroxylverbindungen als gepaarte Glukuronsäuren ausgeschieden werden. Gepaarte Glukuronsäuren sind also nach Einführung in den Organismus von verschiedenen Substanzen, auch Arzneimitteln, wie von Terpenen, Borneol, Menthol, Kampfer (die Camphoglukuronsäure zuerst von SCHMIEDEBERG beobachtet) Naphthalin, Terpentinöl, Oxychinolinen, Antipyrin und vielen anderen Stoffen[2]), im Harne nachgewiesen worden. Das o-Nitrotoluol geht beim Hunde nach JAFFÉ[3]) in o-Nitrobenzylalkohol und dann in eine gepaarte Glukuronsäure, die Uronitrotoluolsäure, über. Die aus dieser gepaarten Säure abgespaltene Glukuronsäure soll linksdrehend und also nicht mit der gewöhnlichen Glukuronsäure identisch, sondern isomer sein. Das Indol und Skatol scheinen, wie oben erwähnt (S. 515), auch zum Teil als gepaarte Glukuronsäuren mit dem Harne ausgeschieden zu werden.

Paarung mit Glukuronsäure.

Eine Synthese, bei welcher schwefelhaltige Verbindungen, *Merkaptursäuren*, entstehen, die mit Glukuronsäure gepaart ausgeschieden werden, kommt nach Einführen von Chlor- oder Bromderivaten des Benzols in den Organismus des Hundes vor (BAUMANN und PREUSSE, JAFFÉ). Es verbindet sich also z. B. das Chlorbenzol mit Cystein, zu Chlorphenylmerkaptursäure, $C_{11}H_{12}ClSNO_3$. Die neuesten Untersuchungen von FRIEDMANN[4]) haben ergeben, dass die den Merkaptursäuren zu grunde liegende Phenylthiomilchsäure der β-Reihe angehört, und hierdurch ist der direkte chemische Zusammenhang dieser Körper mit dem Eiweisscystein (α-Amino-β-thiomilchsäure) gegeben. Die Überführung des Cysteins in Bromphenylmerkaptursäure ist FRIEDMANN ebenfalls gelungen.

Merkaptursäuren.

Ein besonderes Verhalten zeigt das Pyridin, C_5H_5N, welches weder mit Glukuronsäure noch mit Schwefelsäure nach vorausgegangener Oxydation sich verbindet. Es nimmt, wie von HIS gefunden und von COHN[5]) später bestätigt wurde, eine Methylgruppe auf und bildet eine Ammoniumverbindung, Methylpyridylammoniumhydroxyd, $HO.CH_3.NC_5H_5$.

Pyridin.

Mehrere Alkaloide, wie Chinin, Morphin und Strychnin, können

[1]) HILDEBRANDT, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**, **46**; Zeitschr. f. physiol. Chem. **36**, mit FROMM, ebenda **33** und mit CLEMENS, ebenda **37**; FROMM u. CLEMENS, ebenda **34**.

[2]) Vergl. O. KÜHLING, wo man auch die ältere Literatur findet; E. KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **27**; die Arbeiten von HILDEBRANDT, FROMM u. CLEMENS, Fussnote 1; BRAHM, Zeitschr. f. physiol. Chem. **28**; FENYVESSY, ebenda **30**; BONANNI, HOFMEISTERS Beitr. I., LAWROW, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **33**.

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**.

[4]) BAUMANN u. PREUSSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; JAFFÉ, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **12**; FRIEDMANN, HOFMEISTERS Beitr. **4**.

[5]) HIS, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **22**; COHN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**.

in den Harn übergehen. Nach Einnahme von Terpentinöl, Kopaivabalsam und Harzen können Harzsäuren in dem Harne auftreten. In den Harn gehen auch Farbstoffe verschiedener Art, wie der Krappfarbstoff, die Chrysophansäure nach Gebrauch von Rheum oder Senna, der Farbstoff der Heidelbeeren usw. über. Nach Einnahme von Rheum, Senna oder Santonin nimmt der Harn eine gelbe oder grünlich gelbe Farbe an, welche durch Alkalizusatz in eine schön rote Farbe übergeht. Das Phenol kann, wie schon oben erwähnt, dem Harne eine dunkelbraune oder schwarzgrüne Farbe erteilen, welche grösstenteils von Zersetzungsprodukten des Hydrochinons, aber auch von Huminsubstanzen herrühren dürfte. Nach Naphthalin-Gebrauch wird der Harn ebenfalls dunkel gefärbt, und es können auch mehrere andere Arzneistoffe dem Harne eine besondere Färbung geben. So wird er z. B. von Antipyrin gelb bis blutrot. Nach Einnahme von Kopaivabalsam wird der Harn, wenn man ihn mit Salzsäure stark ansäuert, allmählich rosa- und purpurrot. Nach dem Gebrauche von Naphthalin oder Naphthol gibt er mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ccm konzentrierte Säure und einige Tropfen Harn) eine schön smaragdgrüne Farbe, welche wahrscheinlich von der Naphtholglukuronsäure herrührt. Riechende Stoffe gehen auch in den Harn über. Nach dem Genusse von Spargeln erhält der Harn einen ekelhaft widrigen Geruch, der nach M. Nencki[1]) wahrscheinlich von Methylmerkaptan herrührt. Nach Einnahme von Terpentinöl kann der Harn einen eigentümlichen, veilchenähnlichen Geruch annehmen.

Fremde Farbstoffe im Harne.

VI. Pathologische Harnbestandteile.

Eiweiss. Das Auftreten geringer Spuren von Eiweiss im normalen Harne ist von vielen Forschern, wie Posner, Plosz, v. Noorden, Leube u. a. wiederholt beobachtet worden. Nach K. Mörner[2]) kommt Eiweiss regelmässig als normaler Harnbestandteil, und zwar in Mengen von 22—78 mg im Liter vor. Sehr gewöhnlich ist es, in dem Harne Spuren einer mit dem Mucin leicht zu verwechselnden, nukleoalbuminähnlichen Substanz zu finden, deren Natur weiter unten näher besprochen werden soll. In krankhaften Zuständen kommt Eiweiss im Harne in den verschiedensten Fällen vor, und diejenigen Eiweissstoffe, welche dabei besonders oft vorkommen, sind das Serumglobulin und das Serumalbumin. Zuweilen kommen auch Albumosen (oder Peptone) vor. Der Gehalt des Harnes an Eiweiss ist in den meisten Fällen kleiner als 5 p. m.; verhältnismässig selten ist er 10 p. m. und nur sehr selten beträgt er gegen 50 p. m. oder darüber. Fälle von sogar mehr als 80 p. m. Eiweiss sind jedoch bekannt.

Eiweiss.

Unter den vielen, zum Nachweis von Eiweiss im Harne vorgeschlagenen Reaktionen mögen folgende hier Erwähnung finden.

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 6 (Literaturangaben).

Die Kochprobe. Man filtriert den Harn und prüft dann die Reaktion desselben. Ein saurer Harn kann in der Regel ohne weiteres gekocht werden, und nur bei besonders stark saurer Reaktion ist es nötig, dieselbe erst mit Alkali ein wenig abzustumpfen. Einen alkalischen Harn macht man vor dem Erhitzen neutral oder nur äusserst schwach sauer. Ist der Harn arm an Salzen, so setzt man ihm vor dem Aufkochen $^1/_{10}$ Vol. gesättigter Kochsalzlösung zu. Darauf erhitzt man zum Sieden, und wenn dabei keine Fällung, Trübung oder Opaleszenz erscheint, so enthält der fragliche Harn kein koagulables Eiweiss, kann aber Albumosen oder Peptone enthalten. Entsteht dagegen beim Sieden ein Niederschlag, so kann dieser aus Eiweiss oder aus Erdphosphaten oder aus beiden bestehen. Das einfach saure Calciumphosphat zersetzt sich nämlich beim Sieden und es kann normales Phosphat sich ausscheiden. Um einerseits eine Verwechselung mit den Erdphosphaten zu verhindern und andererseits um eine bessere, mehr flockige Ausscheidung des Eiweisses zu erzielen, muss man nun der Harnprobe eine passende Menge Säure zusetzen. Verwendet man hierzu Essigsäure, so setzt man auf je 10 ccm Harn 1, 2—3 Tropfen einer 25 prozentigen Säure zu und kocht nach Zusatz von jedem Tropfen wieder auf. Bei Anwendung von Salpetersäure muss man von einer 25 prozentigen Säure, je nach dem Eiweissgehalte, 1—2 Tropfen auf je 1 ccm des siedend heissen Harnes zusetzen. Die Kochprobe.

Bei Anwendung von Essigsäure kann, wenn der Gehalt an Eiweiss sehr gering ist, das letztere, besonders wenn der Harn ursprünglich alkalisch war, bei Zusatz von der obigen Essigsäuremenge bisweilen in Lösung bleiben. Setzt man dagegen weniger Essigsäure zu, so läuft man Gefahr, dass ein in dem amphoter oder nur sehr schwach sauer reagierenden Harne entstandener, aus Calciumphosphat bestehender Niederschlag nicht vollständig sich löst und zur Verwechselung mit einem Eiweissniederschlage Veranlassung geben kann. Verwendet man zu der Kochprobe Salpetersäure, so darf man nie übersehen, dass nach Zusatz von nur wenig Säure eine beim Sieden lösliche Verbindung zwischen ihr und dem Eiweisse entsteht, welche erst von überschüssiger Säure gefällt wird. Aus diesem Grunde muss die obige grössere Menge Salpetersäure zugesetzt werden, aber hierbei läuft man nun wiederum die Gefahr, dass kleine Eiweissmengen von der überschüssigen Säure gelöst werden können. Wenn man, was unbedingt notwendig ist, die Säure erst nach vorhergegangenem Aufkochen zusetzt, so ist die Gefahr zwar nicht sehr gross, allein sie ist jedoch vorhanden. Schon aus diesen Gründen ist also die Kochprobe, welche zwar in der Hand des Geübteren sehr gute Dienste leistet, nie dem Arzte als alleinige Eiweissprobe zu empfehlen. Die Kochprobe.

Eine Verwechselung mit Mucin, wenn solches vielleicht im Harne vorkommt, würde bei der Kochprobe mit Essigsäure leicht dadurch zu vermeiden sein, dass man eine andere Probe bei Zimmertemperatur mit Essigsäure ansäuert. Es scheiden sich hierbei Mucin und mucinähnliche Nukleoalbuminsubstanzen aus. Entsteht bei Ausführung der Kochprobe mit Salpetersäure der Niederschlag erst beim Erkalten oder wird er dabei merkbar vermehrt, so deutet dies auf die Gegenwart von Albumose in dem Harne, entweder allein oder mit koagulablem Eiweiss gemengt. In diesem Falle ist eine weitere Untersuchung nötig (vergl. unten). In einem uratreichen Harne scheidet sich nach dem Erkalten ein aus Harnsäure bestehender Niederschlag aus. Dieser Niederschlag ist jedoch gefärbt, körnig-sandig und kaum mit einer Albumose- oder Eiweissfällung zu verwechseln. Die Kochprobe.

Die HELLERsche *Probe* führt man in der Weise aus (vergl. S. 31), dass

man in einem Reagensglase die Salpetersäure sehr vorsichtig mit dem zu prüfenden Harne überschichtet, oder auch so, dass man erst den Harn in ein Reagensglas eingiesst und dann die Säure durch einen sehr spitz ausgezogenen, bis zum Boden reichenden Trichter sehr langsam zufliessen lässt. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt dabei eine weisse Scheibe oder, wie man gewöhnlich sagt, ein weisser Ring oder jedenfalls eine scharf begrenzte Trübung an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten auf. Bei der Ausführung dieser Probe erhält man regelmässig auch im normalen Harne einen von den Indigofarbstoffen herrührenden, roten oder rotvioletten durchsichtigen Ring, welcher mit dem weissen oder weisslichen Eiweissringe kaum verwechselt werden kann. In einem uratreichen Harne kann dagegen eine Verwechselung mit einem von ausgefällter Harnsäure herrührenden Ringe geschehen. Der Harnsäurering liegt jedoch nicht wie der Eiweissring immer an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten, sondern oft etwas höher. Aus diesem Grunde kann man auch in einem uratreichen und nicht zu viel Eiweiss enthaltenden Harne gleichzeitig zwei Ringe sehen. Die Verwechselung mit Harnsäure vermeidet man am einfachsten durch Verdünnung des Harnes, vor der Ausführung der Probe, mit 1—2 Vol. Wasser. Die Harnsäure bleibt nun in Lösung und die Empfindlichkeit der HELLERschen Eiweissprobe ist eine so grosse, dass nur bei Gegenwart von bedeutungslosen Eiweissspuren die Probe nach einer solchen Verdünnung negativ ausfällt. In einem an Harnstoff sehr reichen Harne kann auch eine ringförmige Ausscheidung von salpetersaurem Harnstoff auftreten. Dieser Ring besteht jedoch aus glitzernden Kriställchen und er tritt in dem vorher mit Wasser verdünnten Harne nicht auf. Eine Verwechselung mit Harzsäuren, welche bei dieser Probe ebenfalls einen weisslichen Ring geben, ist leicht zu vermeiden, denn die Harzsäuren sind in Äther löslich. Man rührt um, fügt Äther hinzu und schüttelt in einem Probierröhrchen leise um. Bestand die Trübung aus Harzsäuren, so klärt sich der Harn allmählich und der Äther hinterlässt beim Verdunsten einen aus Harzsäuren bestehenden, klebrigen Rückstand. Eine Flüssigkeit, welche echtes Mucin enthält, gibt bei der HELLERschen Probe keine Fällung, sondern einen mehr oder weniger stark opalisierenden Ring, welcher beim Umrühren verschwindet. Die Flüssigkeit enthält nach dem Umrühren keine Fällung, sondern ist höchstens etwas opalisierend. Erhält man bei der HELLERschen Probe in dem unverdünnten Harne erst nach einiger Zeit eine schwache, nicht ganz typische Reaktion, während der mit Wasser verdünnte Harn fast sogleich eine deutliche Reaktion gibt, so deutet dies auf die Gegenwart der früher als Mucin oder Nukleoalbumin bezeichneten Substanz hin. In diesem Falle verfährt man wie unten, behufs des Nachweises von Nukleoalbumin, angegeben wird.

Die Hellersche Probe.

Erinnert man sich der nun besprochenen möglichen Verwechselungen und der Art und Weise, wie sie vermieden werden können, so wird die leicht ausführbare HELLERsche Probe sehr zuverlässig und hinreichend empfindlich. Mit ihr können nämlich noch 0,002 p. c. Eiweiss ohne Schwierigkeit nachgewiesen werden. Indessen sollte man nie mit dieser Probe allein sich begnügen, sondern immer mindestens noch eine andere, wie z. B. die Kochprobe, ausführen. Bei der Ausführung der HELLERschen Probe werden auch die (primären) Albumosen gefällt.

Metaphosphorsäureprobe.

Die *Reaktion mit Metaphosphorsäure* (vergl. S. 31) ist sehr bequem und leicht auszuführen. Sie ist aber nicht ganz so empfindlich und zuverlässig wie die HELLERsche Probe. Von dem Reagenze werden auch Albumosen gefällt.

Die *Reaktion mit Essigsäure und Ferrocyankalium.* Man versetzt den Harn mit Essigsäure bis zu etwa 2 p. c. und setzt dann tropfenweise eine Ferro-

cyankaliumlösung (1 : 20) mit Vermeidung eines Überschusses zu. Diese Probe ist sehr gut und in der Hand des geübten Chemikers sogar empfindlicher als die HELLERsche. Bei Gegenwart von sehr kleinen Eiweissmengen erfordert sie jedoch mehr Übung und Geschicklichkeit als diese, weil das relative Mengenverhältnis des Reagenzes, des Eiweisses und der Essigsäure auf das Resultat einwirkt. Auch der Salzgehalt des Harnes scheint nicht ohne Einfluss zu sein. Das Reagens fällt auch die Albumosen. Die Probe mit Essigsäure und Ferrocyankalium.

Reaktion von SPIEGLER. Als besonders empfindliches Reagens auf Eiweiss im Harne empfiehlt SPIEGLER eine Lösung von 8 Teilen Quecksilberchlorid, 4 Teilen Weinsäure, 20 Teilen Glyzerin und 200 Teilen Wasser. Man füllt ein Probierröhrchen bis zur Hälfte mit dem Reagenze und lässt den Harn aus einer Pipette Tropfen für Tropfen längs der Wand des Röhrchens herabfliessen. Bei Gegenwart von Eiweiss tritt an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein weisser Ring auf. Die Empfindlichkeitsgrenze soll bei 1 : 350000 liegen. Dieses Reagens versagt indessen nach JOLLES[1]) in sehr chlorarmen Harnen und aus dem Grunde hat er das Reagens derart verändert, dass es aus 10 g Sublimat, 20 g Bernsteinsäure, 10 g NaCl und 500 g Wasser besteht. Reaktion von Spiegler.

Die Reaktion mit Sulfosalicylsäure. Man setzt dem Harne entweder eine 20-prozentige, wässerige Lösung oder auch einige Kristalle der Säure zu. Das Reagens soll weder die Harnsäure noch die Harzsäuren fällen (Reaktion von ROCH)[2]). Reaktion von Roch.

Da jeder normale Harn Spuren von Eiweiss enthält, ist es offenbar, dass Reagenzien von sehr grosser Empfindlichkeit nur mit Vorsicht gebraucht werden können. Für gewöhnliche Fälle dürfte auch die HELLERsche Probe genügend empfindlich sein. Wenn man nämlich mit dieser Probe innerhalb $2^1/_2$—3 Minuten keine Reaktion erhält, so enthält der untersuchte Harn jedenfalls weniger als 0,003 p. c. Eiweiss und ist also in gewöhnlichem Sinne als eiweissfrei zu betrachten. Eiweissnachweis.

Die Anwendung der Fällungsreagenzien setzt voraus, dass der zu untersuchende Harn, besonders bei Gegenwart von nur sehr wenig Eiweiss, ganz klar ist. Man muss also den Harn zuerst filtrieren. Dies gelingt nicht ohne weiteres mit bakterienhaltigem Harn; man kommt aber in solchen Fällen zum Ziele, wenn man nach dem Vorschlage von A. JOLLES den Harn zuvor mit Kieselgur schüttelt. Dass hierbei ein wenig Eiweiss zurückgehalten wird und verloren geht, scheint ohne Belang zu sein (GRÜTZNER, SCHWEISSINGER)[3]).

Die verschiedenen *Farbenreaktionen* können, besonders in einem stärker gefärbten Harne, welcher nur wenig Eiweiss enthält, im allgemeinen nicht direkt zur Verwendung kommen. Auf die MILLONsche Reaktion wirkt ausserdem das Kochsalz des Harnes störend ein. Dagegen kann man, um die Gegenwart von Eiweiss noch sicherer zu zeigen, den bei der Kochprobe erhaltenen, abfiltrierten und ausgewaschenen Niederschlag mit dem MILLONschen Reagenze prüfen. Man kann auch den Niederschlag in verdünntem Alkali lösen und mit der Lösung die Biuretprobe anstellen. Mit dieser letztgenannten Probe prüft man jedoch auch den Harn direkt auf die Gegenwart von Albumosen oder Peptonen. Bei der Untersuchung des Harnes auf Eiweiss darf man übrigens nie mit einer Reaktion allein sich begnügen, sondern man muss wenigstens die Kochprobe einerseits und die HELLERsche Probe oder die Ferrocyankaliumprobe andererseits ausführen. Bei Anwendung der Kochprobe allein kann man nämlich leicht Farbenreaktionen.

1) SPIEGLER, Wien. klin. Wochenschr. 1892 u. Zentralbl. f. klin. Med. 1893; JOLLES, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.

2) Pharmazeut. Zentralhalle 1889 und Zeitschr. f. anal. Chem. **29**.

3) JOLLES, Zeitschr. f. anal. Chem. **29**; GRÜTZNER, Chem. Zentralbl. 1901, I.; SCHWEISSINGER, ebenda.

die Albumosen übersehen, welche dagegen mit der HELLERschen Probe oder der Ferrocyankaliumprobe entdeckt werden. Begnügt man sich dagegen mit einer dieser letzteren Proben allein, so findet man keine genügende Andeutung von der Art des vorhandenen Eiweisses, ob es aus Albumosen oder koagulablem Eiweiss oder aus beiden besteht.

Trockene Eiweissreagenzien.

Für praktische Zwecke hat man mehrere trockene Eiweissreagenzien empfohlen. Ausser der Metaphosphorsäure sind unter diesen zu nennen: die STÜTZschen oder FÜRBRINGERschen Gelatinekapseln, welche Quecksilberchlorid, Chlornatrium und Zitronensäure enthalten, und das GEISSLERsche Eiweissreagenspapier, welches aus Filtrierpapierstreifen besteht, welche teils mit einer Zitronensäurelösung und teils mit Quecksilberchlorid- und Jodkaliumlösung getränkt und dann getrocknet sind.

Hat man durch die obigen Reagenzien von der Gegenwart von Eiweiss sich überzeugen können, so handelt es sich zunächst darum, zu zeigen, welcher Art das im Harn enthaltene Eiweiss ist.

Nachweis von Globulin und Albumin.

Der Nachweis von *Globulin* und *Albumin*. Zum Nachweis von Serumglobulin neutralisiert man den Harn genau, filtriert und setzt Magnesiumsulfat in Substanz, bis zur vollständigen Sättigung bei Zimmertemperatur, oder auch das gleiche Volumen einer gesättigten n e u t r a l reagierenden Lösung von Ammoniumsulfat zu. In beiden Fällen entsteht bei Gegenwart von Globulin ein weisser, flockiger Niederschlag. Bei Anwendung von Ammoniumsulfatlösung kann in einem uratreichen Harn ein aus Ammoniumurat bestehender Niederschlag sich ausscheiden. Dieser Niederschlag kommt jedoch nicht sogleich, sondern erst nach einiger Zeit zum Vorschein, und er dürfte wohl kaum mit einem Globulinniederschlage verwechselt werden können. Zum Nachweis des Serumalbumins erhitzt man das vom Globulinniederschlage getrennte Filtrat zum Sieden oder setzt ihm bei Zimmertemperatur gegen 1 p. c. Essigsäure zu.

Albumosen und Peptone.

Albumosen und *Peptone* sind angeblich wiederholt im Harne bei verschiedenen Krankheiten gefunden worden. Über das Auftreten von Albumosen liegen unzweifelhaft ganz sichere Beobachtungen vor. Die Angaben über das Auftreten von Peptonen stammen dagegen zum Teil von einer Zeit her, wo man noch die Begriffe Albumosen und Peptone anders als gegenwärtig auffasste, und teils basieren sie auf nach unzureichenden Methoden ausgeführten Untersuchungen. Echtes Pepton soll allerdings nach ITO[1]) bisweilen, namentlich bei Pneumonie, im Harne vorkommen; was man bisher als Harnpepton bezeichnet hat, dürfte wohl jedoch im allgemeinen in der Hauptsache Deuteroalbumose gewesen sein.

Nachweis der Albumosen.

Zum Nachweis der Albumosen kann man den eiweissfreien, bezw. durch Sieden unter Essigsäurezusatz enteiweissten Harn mit Ammoniumsulfat sättigen, wobei die Albumosen gefällt werden. Hierbei machen sich indessen mehrere Fehlerquellen geltend. Das Urobilin, welches eine biuretähnliche Reaktion gibt, wird nämlich hierbei auch niedergeschlagen, was zur Täuschung Veranlassung geben kann (SALKOWSKI, STOKVIS)[2]). Es können ferner bei der Koagulation des Eiweisses kleine Mengen davon in Lösung bleiben, die dann von dem Sulfate ausgefällt und mit Albumose verwechselt werden. Das koagulable Eiweiss kann man allerdings durch Sättigung mit Ammoniumsulfat im Sieden vollständig aus-

1) Hinsichtlich der Literatur über Albumosen und Peptone im Harne vergl. man: HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse, 10. Aufl., S. 466—492; A. STOFFREGEN, Über das Vorkommen von Pepton im Harn etc., Inaug.-Diss., Dorpat 1891; H. HIRSCHFELDT, Ein Beitrag zur Frage der Peptonurie, Inaug.-Diss., Dorpat 1892, und besonders STADELMANN, Untersuchungen über die Peptonurie (Verlag von Bergmann, Wiesbaden) 1894; EHRSTRÖM, Bidrag till Kännedomen om Albumosurien, Helsingfors 1900; ITO, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**.

2) SALKOWSKI, Berlin. klin. Wochenschr. 1897; STOKVIS, Zeitschr. f. Biologie **34**.

fällen; wenn man aber nach dem Verfahren von DEVOTO[1]) längere Zeit mit dem Salze erhitzt, können dabei kleine Mengen von Albumosen aus dem Eiweiss entstehen. Bei kurzdauerndem Erhitzen findet dagegen keine solche Albumosebildung statt, das Eiweiss wird aber vollständig koaguliert.

Auf Grund dieser Erfahrung hat BANG[2]) folgendes Verfahren zum Nachweis von Albumosen auch bei Gegenwart von koagulablem Eiweiss angegeben. Der Harn wird mit Ammoniumsulfat, 8 Teile auf je 10 Teile Harn, zum Sieden erhitzt und einige Sekunden gekocht. Die noch heisse Flüssigkeit wird $^1/_2$ bis 1 Minute zentrifugiert und von dem Bodensatze getrennt. Aus dem letzteren wird das Urobilin durch Extraktion mit Alkohol entfernt. Den Rückstand schlemmt man in wenig Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert, wobei das koagulierte Eiweiss zurückbleibt, und entfernt aus dem Filtrate noch etwa vorhandenes Urobilin durch Schütteln mit Chloroform. Die wässerige Lösung wird nach dem Abpipettieren des Chloroforms zu der Biuretprobe verwendet. Für klinische Zwecke ist dieses Verfahren sehr brauchbar. Verfahren von Bang.

Man kann auch nach SALKOWSKI den mit 10 p. c. Salzsäure versetzten Harn mit Phosphorwolframsäure fällen, dann erwärmen, von dem harzigen Bodensatze abgiessen, mit Wasser abspülen, darauf mit ein wenig Wasser und etwas Natronlauge lösen, wieder erwärmen, bis die blaue Farbe verschwunden ist, abkühlen und endlich mit Kupfersulfat prüfen. Dieses Verfahren ist später von v. ALDOR und von ČERNY[3]) ein wenig abgeändert worden. Bezüglich anderer, mehr umständlicher Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen. Verfahren von Salkowski.

Hat man aus einer grösseren Harnportion die Albumosen mit Ammoniumsulfat niedergeschlagen, so wird der Niederschlag nach den in Kap. 2 angegebenen Gründen auf die Gegenwart verschiedener Albumosen untersucht. Zur vorläufigen Orientierung über die Art der im Harne vorhandenen Albumosen diene folgendes. Wenn der Harn nur Deuteroalbumose enthält, so wird er beim Sieden nicht getrübt, gibt nicht die HELLERsche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl nicht bei neutraler Reaktion, wohl aber nach Zusatz von salzgesättigter Essigsäure getrübt. Bei Gegenwart von nur Protalbumose gibt der Harn die HELLERsche Probe, wird beim Sättigen mit NaCl schon bei neutraler Reaktion gefällt, gerinnt aber beim Sieden nicht. Bei Anwesenheit von Heteroalbumose verhält sich der Harn dem NaCl und der Salpetersäure gegenüber in derselben Weise, zeigt aber beim Erhitzen ein abweichendes Verhalten. Er trübt sich nämlich beim Erwärmen und scheidet bei etwa 60° einen an der Wand des Glases klebenden Niederschlag ab, welcher bei saurer Reaktion des Harnes in der Siedehitze sich löst und beim Erkalten wieder auftritt. Prüfung auf Albumosen.

In naher Beziehung zu den Albumosen steht der sog. BENCE-JONESsche Eiweisskörper, welcher in seltenen Fällen bei Kranken mit Knochenmarksveränderungen im Harne auftritt. Er gibt beim Erwärmen auf 40—60° C eine Fällung, die beim Erhitzen zum Sieden je nach der Reaktion und dem Salzgehalte mehr oder weniger vollständig sich wieder auflöst. Er scheidet sich bei der Dialyse nicht aus, kann aber aus dem Harne mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung oder mit Alkohol gefällt werden. Er ist auch Bence-Jonesscher Eiweisskörper.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**.

2) Deutsch. med. Wochenschr. 1898.

3) SALKOWSKI, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1894; v. ALDOR, Berlin. klin. Wochenschr. **36**; ČERNY, Zeitschr. f. anal. Chem. **40**.

in Kristallen erhalten worden (GRUTTERINK und DE GRAAFF, MAGNUS-LEVY)[1]. Dieser Körper hat übrigens in den verschiedenen Fällen ein etwas abweichendes Verhalten gezeigt, und seine Natur ist noch nicht aufgeklärt worden.

Quantitative Bestimmung des Gesamteiweisses.

Quantitative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter allen bisher vorgeschlagenen Methoden gibt die Koagulationsmethode (Sieden unter Essigsäurezusatz), wenn sie mit genügender Sorgfalt ausgeführt wird, die besten Resultate. Der durchschnittliche Fehler braucht nicht mehr als 0,01 p. c. zu betragen und er ist regelmässig kleiner. Bei Anwendung dieser Methode verfährt man am besten so, dass man erst in kleineren, abgemessenen Harnportionen die Menge Essigsäure bestimmt, welche dem vorher im Wasserbade erhitzten Harne zugesetzt werden muss, damit die Ausscheidung des Eiweisses so vollständig werde, dass das Filtrat mit der HELLERschen Probe keine Eiweissreaktion gibt. Darauf koaguliert man 20—50—100 ccm Harn in einem Becherglase im Wasserbade, setzt dann allmählich und unter Umrühren die berechnete Menge Essigsäure zu und erhitzt noch einige Zeit. Dann filtriert man warm, wäscht erst mit Wasser, darauf mit Alkohol und Äther aus, trocknet, wägt, äschert ein und wägt von neuem. Bei richtigem Arbeiten darf das Filtrat keine Reaktion mit der HELLERschen Probe geben.

Getrennte Bestimmung des Globulins und Albumins

Zur getrennten Bestimmung des Globulins und Albumins neutralisiert man den Harn genau und fällt ihn mit $MgSO_4$ zur Sättigung (Verf.) oder, noch einfacher, mit dem gleichen Volumen gesättigter, neutral reagierender Ammoniumsulfatlösung (HOFMEISTER und POHL)[2]. Den aus Globulin bestehenden Niederschlag wäscht man vollständig mit gesättigter Magnesiumsulfat-, bezw. halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung aus, trocknet ihn anhaltend bei 110° C, kocht ihn mit Wasser aus, extrahiert mit Alkohol und Äther, trocknet, wägt, äschert ein und wägt nochmals. Die Menge des Albumins berechnet man aus der Differenz zwischen der Menge des Globulins und des Gesamteiweisses.

Approximative Bestimmung des Eiweisses im Harne. Unter den zu diesem Zwecke vorgeschlagenen Methoden hat besonders die Methode ESBACHS grosse Verwendung gefunden.

Esbachs Methode.

Die Methode von ESBACH[3]) besteht darin, dass man in ein besonders gradiertes Reagensrohr den sauer reagierenden, bezw. mit Essigsäure angesäuerten Harn bis zu einer bestimmten Marke giesst, dann bis zu einer zweiten Marke die Reagenslösung (eine Lösung von 2 p. c. Zitronensäure und 1 p. c. Pikrinsäure in Wasser) zusetzt, das Rohr mit einem Kautschukstopfen schliesst und den Inhalt vorsichtig ohne Schaumbildung umschüttelt. Man lässt nun das Rohr 24 Stunden beiseite stehen und liest nach dieser Zeit die Höhe des Niederschlages in dem gradierten Rohre ab. Die abgelesene Zahl gibt direkt die Eiweissmenge in 1000 Teilen Harn an. Eiweissreicher Harn muss erst mit Wasser verdünnt werden. Die nach dieser Methode erhaltenen Zahlen sind jedoch von der Temperatur abhängig, und eine Temperaturdifferenz von 5—6,5° C kann bei einem mittleren Eiweissgehalte einen Fehler von 0,2—0,3 p. c. Eiweiss zu wenig oder zu viel im Harne bedingen (CHRISTENSEN und MYGGE)[4]. Diese

1) MAGNUS LEVY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **30** (Literatur); GRUTTERINK u. DE GRAAFF, ebenda **34**.

2) HAMMARSTEN, PFLÜGERS Arch. **17**; HOFMEISTER u. POHL, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **20**.

3) Hinsichtlich der Literatur über diese Methode und der zahlreichen Untersuchungen über den Wert derselben vergl. man HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 853.

4) CHRISTENSEN, VIRCHOWS Arch. **115**.

Methode ist also nur brauchbar, wenn man über ein Zimmer zu verfügen hat, in welchem die Temperatur ziemlich konstant gehalten werden kann. Dem Apparate ist eine Gebrauchsanweisung beigelegt.

Andere Methoden zur approximativen Eiweissbestimmung sind die optische Methode von CHRISTENSEN und MYGGE, die von ROBERTS und STOLNIKOW angegebene, von BRANDBERG weiter ausgearbeitete Methode mit der HELLERschen Probe, welche Methode von MITTELBACH für praktische Zwecke noch weiter vereinfacht worden ist, und die densimetrische Methode von LANG, HUPPERT und ZAHOR. Hinsichtlich dieser und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen. Approximative Bestimmung.

Eine ganz zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung der Albumosen und Peptone im Harne gibt es gegenwärtig nicht.

Nukleoalbumin und Mucin. Nach K. MÖRNER kann von dem Harnmukoide Spuren in den Harn in Lösung übergehen; aber sonst enthält der normale Harn kein Mucin. Dass es Fälle gibt, wo wahres Mucin in dem Harne auftreten kann, ist kaum zu bezweifeln; in den meisten Fällen hat man wohl aber Mucin und sogenanntes Nukleoalbumin verwechselt. Das Vorkommen unter Umständen von Nukleoalbumin im Harne lässt sich ebenfalls nicht in Abrede stellen, indem nämlich in den Nieren und Harnwegen solche Substanzen vorkommen; in den meisten Fällen dürfte wohl aber das sogenannte Nukleoalbumin, wie K. MÖRNER[1]) gezeigt hat, ganz anderer Art sein. Nukleoalbumin und Mucin.

Nach MÖRNER enthält jeder Harn ein wenig Eiweiss und daneben auch eiweissfällende Substanzen. Wenn man den durch Dialyse von Salzen befreiten Harn nach Zusatz von 1—2 p. m. Essigsäure mit Chloroform schüttelt, so erhält man einen Niederschlag, der wie ein Nukleoalbumin sich verhält. Wird das saure Filtrat mit Serumeiweiss versetzt, so kann man wegen der Anwesenheit eines Restes von eiweissfällenden Substanzen einen neuen, ähnlichen Niederschlag erhalten. Die wichtigste unter den eiweissfällenden Substanzen ist die Chondroitinschwefelsäure; in viel geringerer Menge kommt Nukleinsäure vor. Taurocholsäure kann auch in einzelnen Fällen, besonders im ikterischen Harne in den Niederschlag übergehen. Die von verschiedenen Forschern durch Essigsäurezusatz aus dem Harne isolierten, als „aufgelöstes Mucin“ oder „Nukleoalbumin“ bezeichneten Substanzen sind also nach MÖRNER als Verbindungen von Eiweiss mit hauptsächlich Chondroitinschwefelsäure, in viel geringerem Grade mit Nukleinsäure und bisweilen vielleicht auch mit Taurocholsäure anzusehen. Eiweissfällende Substanzen im Harne.

Da der normale Harn regelmässig einen Überschuss an eiweissfällender Substanz enthält, ist es offenbar, dass eine vermehrte Ausscheidung von sogenanntem Nukleoalbumin einfach durch eine vermehrte Eiweissausscheidung zu stande kommen kann. In noch höherem Grade muss dies aber der Fall sein, wenn sowohl das Eiweiss wie die eiweissfällenden Substanzen in vermehrter Menge ausgeschieden werden.

Nachweis des sogenannten Nukleoalbumins. Wenn ein Harn nach Zusatz von Essigsäure opalisierend, trübe oder sogar gefällt wird, wie auch wenn er nach dem Verdünnen mit Wasser eine mehr typische HELLERsche Eiweissreaktion als der unverdünnte Harn gibt, hat man Veranlassung eine Untersuchung auf Mucin und Nukleoalbumin zu machen. Da die Salze des Harnes

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 6.

die Ausfällung der fraglichen Substanzen durch Essigsäurezusatz sehr erschweren, muss man sie durch Dialyse zuerst entfernen. Man unterwirft deshalb eine möglichst grosse Menge Harn der Dialyse (unter Zusatz von Chloroform) bis die Salze entfernt worden sind. Darauf setzt man Essigsäure bis zu etwa 2 p. m. hinzu und lässt stehen. Der Niederschlag wird in Wasser mit möglichst wenig Alkali gelöst und von neuem gefällt. Zur Prüfung auf Chondroitinschwefelsäure wird ein Teil längere Zeit im Wasserbade mit etwa 5 p. c. Salzsäure erwärmt. Erhält man dabei positives Resultat bei Prüfung auf Schwefelsäure und reduzierende Substanz, so war Chondroproteid vorhanden. Kann man eine reduzierende Substanz, aber keine Schwefelsäure nachweisen, so liegt wahrscheinlich Mucin vor. Erhält man weder Schwefelsäure noch reduzierende Substanz, so wird ein Teil des Niederschlages der Pepsinverdauung unterworfen und ein anderer Teil zur Bestimmung etwa organisch gebundenen Phosphors verwendet. Fallen diese Proben positiv aus, so muss man zur Unterscheidung zwischen Nukleoalbumin und Nukleoproteid eine besondere Untersuchung auf Nukleinbasen machen. Dies ist der schematische Gang der Untersuchung. Ein sicherer Entscheid kann aber nur durch Verarbeitung von sehr grossen Harnmengen erreicht werden.

Nachweis des sog. Nukleoalbumins.

Nukleohiston. In einem Falle von Pseudoleukämie fand A. JOLLES eine phosphorhaltige Proteinsubstanz, die er als mit dem Nukleohiston identisch betrachtet. *Histon* soll auch angeblich in einigen Fällen von KREHL und MATTHES und von KOLISCH und BURIAN[1]) gefunden worden sein.

Nukleohiston.

Blut und Blutfarbstoff. Durch Blutungen in den Nieren oder irgendwo in den Harnwegen kann der Harn bluthaltig werden (Hämaturie). In diesen Fällen ist der Harn, wenn die Blutmenge nicht sehr gering ist, mehr oder weniger stark getrübt, von rötlicher, gelbroter, schmutzig roter, braunroter oder schwarzbrauner Farbe. Bei frischen Blutungen, bei welchen das Blut sich noch nicht zersetzt hat, ist die Farbe mehr blutrot. In dem Sedimente findet man Blutkörperchen, bisweilen auch Blutzylinder und kleinere oder grössere Blutgerinnsel.

Hämaturie.

In gewissen Fällen enthält der Harn keine Blutkörperchen sondern nur gelösten Blutfarbstoff, Hämoglobin, oder, und zwar sehr häufig, Methämoglobin (Hämoglobinurie). Blutfarbstoff kommt unter den verschiedensten Verhältnissen, wie bei Blutdissolution, bei Vergiftungen mit Arsenwasserstoff, Chloraten u. a., nach schweren Verbrennungen, nach Bluttransfusionen wie auch bei periodischer, mit Fieber auftretender Hämoglobinurie im Harne vor. Bei der Hämoglobinurie kann im Harne auch ein reichliches, graubraunes, eiweissreiches Sediment vorkommen, welches Reste der Stromata der roten Blutkörperchen enthält. Bei Tieren kann man Hämoglobinurie durch eine Menge von Eingriffen hervorrufen, durch welche freies Hämoglobin in das Plasma übertritt.

Hämoglobinurie.

Zur Erkennung des Blutes im Harne bedient man sich des Mikroskopes, des Spektroskopes, der Guajakprobe und der HELLERschen oder HELLER-TEICHMANNschen Probe.

Mikroskopische Untersuchung. Im sauren Harne können die Blutkörper-

1) JOLLES, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**; KREHL u. MATTHES, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **54**; KOLISCH u. BURIAN, Zeitschr. f. klin. Med. **29**.

chen lange ungelöst bleiben; in alkalischem werden sie dagegen leicht verändert und gelöst. In dem Sedimente findet man sie oft scheinbar ganz unverändert, in anderen Fällen dagegen gequollen und in anderen wiederum von unregelmässiger gezackter und gekerbter oder stechapfelähnlicher Form. Bei Nierenblutungen findet man zuweilen in dem Sedimente zylinderförmige Gerinnsel, welche mit zahlreichen roten Blutkörperchen besetzte Abgüsse der Harnkanälchen darstellen. Diese Gebilde nennt man Blutzylinder.

Mikroskopische Untersuchung.

Die *spektroskopische Untersuchung* ist selbstverständlich von sehr hohem Werte; und wenn es sich darum handelt, nicht nur Blutfarbstoff überhaupt nachzuweisen, sondern auch die Art des vorhandenen Farbstoffes zu ermitteln, so ist sie nicht zu entbehren. Bezüglich des optischen Verhaltens der verschiedenen Blutfarbstoffe wird auf das Kap. 6 verwiesen.

Spektroskopische Untersuchung.

Die *Guajakprobe*. In einem Reagensrohre mischt man gleiche Volumina Guajaktinktur und alten Terpentinöles, welches an der Luft unter dem Einflusse des Lichtes stark ozonhaltig geworden ist. Zu diesem Gemenge, welches nicht die geringste Blaufärbung zeigen darf, setzt man dann den zu untersuchenden Harn. Bei Gegenwart von Blut oder Blutfarbstoff tritt nun an der Berührungsstelle der Flüssigkeiten erst ein blaugrüner und dann ein schön blauer Ring auf. Beim Umschütteln wird das Gemenge mehr oder weniger schön blau. Normaler oder eiweissreicher Harn gibt diese Reaktion (bezüglich deren Ursache auf das Kap. 6, S. 169 verwiesen wird) nicht. Bei Gegenwart von Eiter kann der Harn, auch wenn kein Blut zugegen ist, mit dem Reagenze eine blaue Farbe geben; in diesem Falle wird aber die Guajaktinktur allein, ohne Terpentinöl, von dem Harne blau gefärbt (VITALI)[1]. Dies gilt wenigstens für eine Tinktur, welche einige Zeit der Einwirkung der Luft und des Tageslichtes ausgesetzt gewesen ist. Die bläuende Wirkung des Eiters geht übrigens, zum Unterschied von derjenigen des Blutfarbstoffes, verloren, wenn man den Harn zum Sieden erhitzt. Einen in Zersetzung begriffenen, alkalischen Harn muss man vor Ausführung der Reaktion schwach ansäuern. Das Terpentinöl soll im Tageslichte, die Guajaktinktur dagegen in einer Flasche von dunklem Glase aufbewahrt werden. Die Brauchbarkeit der Reagenzien muss übrigens mit einer bluthaltigen Flüssigkeit kontrolliert werden. Diese Probe ist zwar bei positivem Erfolge nicht absolut entscheidend, weil auch andere Stoffe eine Blaufärbung erzeugen können; dagegen ist sie bei richtigem Arbeiten so ausserordentlich empfindlich, dass, wenn sie negativ ausfällt, jede andere Untersuchung auf Blut überflüssig und resultatlos wird.

Die Guajakprobe.

Die HELLER-TEICHMANNsche *Probe*. Erhitzt man einen bluthaltigen, neutralen oder schwach sauren Harn zum Sieden, so erhält man stets einen aus Eiweiss und Hämatin bestehenden, missfarbigen Niederschlag. Setzt man nun der siedend heissen Probe Natronlauge zu, so klärt sich die Flüssigkeit, wird in dünnerer Schicht grün (von Hämatinalkali) und setzt einen neuen, roten, bei auffallendem Licht in Grün spielenden Niederschlag ab, welcher aus Erdphosphaten und Hämatin besteht. Diese Reaktion nennt man die HELLERsche Blutprobe. Sammelt man nach einiger Zeit den Niederschlag auf einem kleinen Filtrum, so kann man ihn zu der Häminprobe verwenden (vergl. S. 179). Sollte der Niederschlag neben grösseren Mengen Erdphosphaten nur wenig Blutfarb-

[1]) Vergl. MALYs Jahresber. 18.

Die Heller-Teichmannsche Probe. stoff enthalten, so wäscht man ihn mit verdünnter Essigsäure aus, von welcher die Erdphosphate gelöst werden, und verwendet das Ungelöste zur Darstellung der TEICHMANNschen Häminkristalle. Sollte umgekehrt die Menge der Phosphate sehr klein sein, so setzt man erst dem Harne ein wenig $CaCl_2$-Lösung zu, erhitzt zum Sieden und fügt gleichzeitig mit der Natronlauge etwas Natriumphosphatlösung hinzu. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Blutmengen macht man erst den Harn durch Ammoniakzusatz sehr schwach alkalisch, setzt Gerbsäure hinzu, säuert mit Essigsäure an und verwendet den Niederschlag zur Darstellung von Häminkristallen (STRUVE)[1].

Hämatoporphyrin. Nachdem das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne bei verschiedenen Krankheiten von mehreren Forschern, wie NEUSSER, STOKVIS, MAC MUNN, LE NOBEL, RUSSEL, COPEMAN u. a.[2]) sehr wahrscheinlich gemacht worden war, wurde das Vorkommen dieses Farbstoffes im Harne nach Sulfonalintoxikation von SALKOWSKI ganz sicher dargetan. In reinem, kristallisiertem Zustande wurde er zuerst vom Verf.[3]) aus den Harnen geisteskranker Frauen nach anhaltendem Gebrauche von Sulfonal isoliert. Nach GARROD und SAILLET[4]) kommen Spuren von Hämatoporphyrin (SAILLETS Urospektrin) regelmässig im Harne vor. Es findet sich auch im Harne bei verschiedenen Krankheiten, wenn auch meistens in nur geringer Menge. Besonders reichlich hat man es im Harne nach andauerndem Gebrauche von Sulfonal gefunden.

Hämatoporphyrin.

Der hämatoporphyrinhaltige Harn ist bisweilen nur wenig gefärbt, während er in anderen Fällen, wie z. B. nach dem Gebrauche von Sulfonal, eine mehr oder weniger dunkelrote Farbe hat. Die Farbe rührt in diesen letztgenannten Fällen zum grössten Teil nicht von Hämatoporphyrin, sondern von anderen roten und rotbraunen, noch nicht genügend studierten Pigmenten her.

Zum Nachweis von kleinen Hämatoporphyrinmengen verfährt man am besten nach GARROD. Man fällt den Harn mit NaOH-Lösung von 10 p. c. (20 ccm auf je 100 ccm Harn). Der farbstoffhaltige Phosphatniederschlag wird in salzsäurehaltigem Alkohol gelöst (15—20 ccm) und die Lösung mit dem Spektroskope untersucht. Behufs genauerer Untersuchung macht man alkalisch mit Ammoniak, setzt darauf Essigsäure bis zur Lösung des Phosphatniederschlages hinzu, schüttelt darauf mit Chloroform, welches den Farbstoff aufnimmt, und prüft wiederum mit dem Spektroskope.

Nachweis

Bei Gegenwart von grösseren Hämatoporphyrinmengen kann man erst den Harn nach SALKOWSKI mit alkalischer Chlorbaryumlösung (einem Gemische von gleichen Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und 10 prozentiger Chlorbaryumlösung) oder nach Verf.[5]) mit Baryumacetatlösung fällen. Den gewaschenen Niederschlag, welcher das Hämatoporphyrin enthält, lässt man einige Zeit bei Zimmertemperatur mit salzsäure- oder schwefelsäurehaltigem Alkohol stehen und

1) Zeitschr. f. anal. Chem. **11**.

2) Ein sehr vollständiges Verzeichnis der Literatur über Hämatoporphyrin im Harne findet man bei R. ZOJA, Su qualche pigmento di alcune urine etc. In: Arch Ital. di clin. med. 1893.

3) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **15**; HAMMARSTEN, Skand. Arch. f. Physiol. **3**.

4) GARROD, Journ. of Physiol. **13** (gute Literaturübersicht) und **17**; SAILLET, Revue de médec. **16**.

5) SALKOWSKI l. c.; HAMMARSTEN l. c.

filtriert dann. Das Filtrat zeigt das charakteristische Spektrum des Hämatoporphyrins in saurer Lösung und gibt nach Übersättigen mit Ammoniak das Spektrum des alkalischen Hämatoporphyrins. Mischt man den alkoholischen Auszug mit Chloroform, fügt eine grössere Menge Wasser hinzu und schüttelt leise, so erhält man bisweilen eine untere Chloroformschicht, die sehr reines Hämatoporphyrin enthält, während die obenstehende alkoholisch-wässerige Schicht die anderen Farbstoffe neben etwas Hämatoporphyrin enthält. Nachweis des Hämatoporphyrins.

Andere Methoden, die indessen keinen Vorzug vor derjenigen von GARROD haben, sind von RIVA und ZOJA sowie von SAILLET[1]) angegeben worden.

In einem Falle von Lepra fand BAUMSTARK[2]) im Harne zwei wohlcharakterisierte Farbstoffe, das „Urorubrohämatin" und das „Urofuscohämatin", welche, wie die Namen anzeigen, in naher Beziehung zu dem Blutfarbstoffe zu stehen scheinen. Das eisenhaltige *Urorubrohämatin*, $C_{68}H_{94}N_8F_2O_{26}$, zeigt in saurer Lösung einen Absorptionsstreifen vor *D* und einen breiteren hinter *D*. In alkalischer Lösung zeigt es vier Streifen, hinter *D*, bei *E*, hinter *F* und hinter *G*. Es ist weder in Wasser, noch in Alkohol, Äther oder Chloroform löslich. Mit Alkalien gibt es eine schöne braunrote, nicht dichroitische Flüssigkeit. Das eisenfreie *Urofuscohämatin*, $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$, zeigt kein charakteristisches Spektrum; es löst sich in Alkalien mit brauner Farbe. Ob diese zwei Farbstoffe in irgend welcher Beziehung zu dem (unreinen) Hämatoporphyrin stehen, muss dahingestellt sein. Urorubrohämatin und Urofuscohämatin.

Melanin. Bei Gegenwart von melanotischen Geschwülsten werden bisweilen dunkle Farbstoffe mit dem Harne ausgeschieden. Aus solchem Harne hat K. MÖRNER zwei Farbstoffe isoliert, von denen der eine in warmer Essigsäure von 50—75 p. c. löslich, der andere dagegen unlöslich war. Der eine Farbstoff scheint *Phymatorhusin* gewesen zu sein (vgl. Kap. 16). Gewöhnlicher ist es vielleicht, dass der Harn kein fertiges Melanin, sondern ein Chromogen desselben, ein *Melanogen*, enthält. In solchen Fällen gibt der Harn die EISELTsche Reaktion, d. h. er wird von Oxydationsmitteln, wie konzentrierter Salpetersäure, Kaliumbichromat und Schwefelsäure sowie von freier Schwefelsäure, dunkel gefärbt. Melanin- oder melanogenhaltiger Harn färbt sich mit Eisenchloridlösung schwarz (V. JAKSCH)[3]). Melanin im Harne.

Urorosein hat NENCKI[4]) einen bei verschiedenen Krankheiten auftretenden Harnfarbstoff, welcher kein regelmässiger Bestandteil des normalen Harnes ist, genannt. Der Farbstoff ist im Harne nicht präformiert vorhanden, sondern kommt erst nach Zusatz von einer Mineralsäure zum Vorschein. Er ist leicht löslich in Wasser, verdünnten Mineralsäuren, Äthyl- und Amylalkohol. Namentlich von letzterem wird er beim Schütteln des sauren Harnes damit aufgenommen. Zum Unterschied von Indigorot diene folgendes. Alkalien entfärben sogleich eine Lösung von Urorosein, nicht aber eine Lösung von Indigorot. Das Urorosein wird aus amylalkoholischer Lösung beim Schütteln mit verdünntem Alkali aufgenommen, letzteres nicht. Schüttelt man den angesäuerten Harn mit Chloroform, so wird das Indigorot, nicht aber das Urorosein davon aufgenommen. Das Urorosein wird im Lichte bald zerstört und es zeigt einen scharf begrenzten Absorptionsstreifen zwischen *D* u. *E*. Der in einem skatoxylreichen Harn nach Salzsäurezusatz auftretende rote Farbstoff ist zum Unterschied von dem Urorosein unlöslich in Wasser aber leicht löslich in Äther und Chloroform. Die Angaben über die Eigenschaften des Skatolrots sind indessen etwas schwankend, und es ist deshalb schwer, sichere Unterschiede zwischen Urorosein und Skatolrot anzugeben. Urorosein.

Eiter kommt im Harne bei verschiedenen entzündlichen Affektionen, besonders aber beim Katarrh der Harnblase und bei Entzündungen des Nierenbeckens oder der Harnröhre vor. Eiter im Harne.

Der *Nachweis des Eiters* geschieht am einfachsten mit dem Mikroskope. Im alkalischen Harne werden jedoch die Eiterzellen ziemlich leicht zerstört. Zum Nachweis des Eiters bedient man sich auch der DONNÉschen Eiterprobe, welche auf folgende Weise ausgeführt wird. Man giesst den Harn möglichst vollständig von dem Sedimente ab, legt in letzteres ein Stückchen Ätzkali ein und rührt um. Wenn die Eiterkörperchen nicht schon vorher wesentlich ver- Die Donnésche Eiterprobe.

1) RIVA u. ZOJA, MALYS Jahresber. **24**; SAILLET l. c. Vergl. auch NEBELTHAU Zeitschr. f. physiol. Chem. **27**.

2) PFLÜGERS Arch. **9**.

3) K. MÖRNER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**; V. JAKSCH, ebenda **13**.

4) NENCKI u. SIEBER, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**.

ändert worden sind, verwandelt sich das Sediment dabei in eine stark schleimige, zähe Masse.

Im alkalischen Harne quellen die Eiterkörperchen stark, lösen sich auf oder werden jedenfalls so verändert, dass sie nicht mit dem Mikroskope zu erkennen sind. Der Harn ist in diesen Fällen mehr oder weniger schleimig, fadenziehend und er wird von Essigsäure grobflockig gefällt, so dass eine Verwechselung mit Mucin möglich wird. Die nähere Untersuchung des mit Essigsäure erhaltenen Niederschlages und besonders das Auftreten, resp. Nichtauftreten einer reduzierenden Substanz nach dem Sieden desselben mit einer Mineralsäure geben Aufschluss über die Natur der fällbaren Substanz. Eiterhaltiger Harn ist stets eiweisshaltig.

Nachweis des Eiters.

Gallensäuren. Die Angaben über das Vorkommen von Gallensäuren im Harne unter physiologischen Verhältnissen sind streitig. Nach DRAGENDORFF und HÖNE sollen Spuren von solchen im normalen Harne vorkommen; nach MACKAY und UDRÁNSKY und K. MÖRNER[1]) dagegen nicht. Pathologisch kommen sie im Harne bei hepatogenem Ikterus, obwohl nicht immer, vor.

Gallensäuren.

Nachweis der Gallensäuren im Harne. Die entscheidende Reaktion ist immer die PETTENKOFERsche Probe; da aber auch andere Stoffe eine ähnliche Farbenreaktion geben, muss man wenn nötig auch die spektroskopische Untersuchung zu Hilfe nehmen. Den Harn direkt auf die Gegenwart von Gallensäuren zu prüfen, gelingt zwar leicht nach absichtlichem Zusatz von selbst Spuren von Galle zum normalen Harne. In gefärbtem ikterischem Harne ist dagegen ein solcher direkter Nachweis eine sehr missliche Aufgabe, und man muss deshalb auch immer die Gallensäuren aus dem Harne zu isolieren versuchen. Dies kann nach der folgenden, hier nur unwesentlich geänderten Methode von HOPPE-SEYLER geschehen.

Nachweis der Gallensäuren.

Die *Methode* HOPPE-SEYLERs. Man konzentriert den Harn stark und extrahiert den Rückstand mit starkem Alkohol. Das Filtrat wird durch Verdunsten von dem Alkohol befreit und darauf mit Bleiessig und Ammoniak gefällt. Den ausgewaschenen Niederschlag behandelt man mit siedendem Alkohol, filtriert heiss, setzt dem Filtrate einige Tropfen Sodalösung zu und verdunstet zur Trockne. Den trockenen Rückstand extrahiert man mit absolutem Alkohol, filtriert und setzt Äther im Überschuss hinzu. Mit dem aus gallensauren Alkalien bestehenden, amorphen oder nach längerer Zeit kristallinischen Niederschlage stellt man zuletzt die PETTENKOFERsche Probe an.

Für klinische Zwecke hat man auch die Reaktion von HAYCRAFT empfohlen, welche darin besteht, dass man Schwefelblumen auf den Harn streut. Im ikterischen Harne sinkt das Pulver rasch zum Boden, während es in normalem Harne an der Oberfläche bleibt. Über den Wert dieser Probe ist man jedoch nicht einig.

Haycrafts Probe.

Gallenfarbstoffe kommen im Harne bei den verschiedenen Formen von Ikterus vor. Ein gallenfarbstoffhaltiger Harn ist stets abnorm gefärbt, gelb, gelbbraun, gesättigt braun, rothraun, grünlich gelb, grünlich braun oder fast rein grün. Beim Schütteln schäumt er, und die Blasen sind deutlich gelb oder gelblich grün gefärbt. In der Regel ist der ikterische Harn etwas trübe, und das Sediment ist häufig, besonders wenn es Epithelzellen enthält, von Gallenfarbstoffen ziemlich stark gefärbt. Über das Vorkommen von Urobilin im ikterischen Harne vergl. oben S. 523.

Gallenfarbstoffe.

Nachweis der Gallenfarbstoffe im Harne. Zum Nachweis der Gallen-

[1]) Zit. nach NEUBAUER-HUPPERT, 10. Aufl., S. 229.

farbstoffe sind mehrere Proben vorgeschlagen worden. Gewöhnlich kommt man jedoch mit der GMELINschen oder der HUPPERTschen Probe zum Ziele.

Die GMELINsche *Probe* kann mit dem Harne direkt angestellt werden; besser ist es jedoch, die ROSENBACHsche *Modifikation* derselben anzuwenden. Man filtriert den Harn durch ein sehr kleines Filtrum, welches von den zurückgehaltenen Epithelzellen und dergl. dabei stark gefärbt wird. Nach dem vollständigen Abtropfen aller Flüssigkeit betupft man die Innenseite des Filtrums mit einem Tropfen Salpetersäure, welche nur sehr wenig salpetrige Säure enthält. Es entsteht dabei ein blassgelber Fleck, welcher von farbigen Ringen umgeben wird, welche von innen nach aussen gelbrot, violett, blau und grün erscheinen. Diese Modifikation ist sehr empfindlich und eine Verwechselung mit Indikan oder anderen Farbstoffen ist kaum möglich. Mehrere andere Modifikationen der GMELINschen Probe in dem Harne direkt, wie mit konzentrierter Schwefelsäure und Nitrat u. a., sind zwar vorgeschlagen worden, sie sind aber weder einfacher noch zuverlässiger als die ROSENBACHsche Modifikation.

Gmelin-Rosenbach-sche Probe

Die HUPPERTsche *Reaktion*. In einem dunkelgefärbten oder indikanreichen Harne kommt man nicht immer zu guten Resultaten mit der GMELINschen Probe. In solchen Fällen, wie auch wenn der Harn gleichzeitig Blutfarbstoff enthält, setzt man dem Harne Kalkwasser oder erst etwas Chlorcalciumlösung und dann eine Lösung von Soda oder Ammoniumkarbonat zu. Den Niederschlag, welcher die Gallenfarbstoffe enthält, filtriert man ab, wäscht aus, löst in Alkohol, welcher in 100 ccm 5 ccm konzentrierte Salzsäure enthält (J. MUNK), und erhitzt zum Sieden, wobei die Lösung grün oder blaugrün wird. Empfindlichkeit dieselbe wie bei der folgenden Reaktion. Nach NAKAYAMA[1]) ist die Empfindlichkeit bei Anwendung von einem eisenchloridhaltigen Säurealkoholgemenge noch grösser.

Die Huppert-sche Probe

Die *Reaktion* von HAMMARSTEN. Für gewöhnliche Fälle ist es genügend, zu etwa 2—3 ccm des Reagenzes (vergl. S. 271) einige Tropfen des Harnes zu giessen, wobei das Gemenge fast sogleich nach dem Umschütteln eine schön grüne oder blaugrüne, tagelang bleibende Farbe annimmt. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen von Gallenfarbstoff, besonders bei gleichzeitiger Gegenwart von Blutfarbstoff oder anderen Farbstoffen, giesst man etwa 10 ccm des sauer oder fast neutral (nicht alkalisch) reagierenden Harnes in das Rohr einer kleinen Handzentrifuge hinein, setzt $BaCl_2$-Lösung hinzu und zentrifugiert etwa eine Minute. Die Flüssigkeit giesst man von dem Bodensatze ab, rührt den letzteren in etwa 1 ccm des Reagenzes auf und zentrifugiert von neuem. Man erhält eine schön grüne Lösung, die durch Zusatz von steigenden Mengen des Säuregemenges durch Blau in Violett, Rot und Rotgelb übergeführt werden kann. Die grüne Farbe erhält man noch bei Gegenwart von 1 Teil Gallenfarbstoff in 500000—1000000 Teilen Harn. Bei Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Farbstoffe ist Chlorcalcium besser als Chlorbaryum.

Reaktion von Hammarsten.

BOUMA[2]) hat statt des obigen Säuregemenges einen eisenchlorid- und salzsäurehaltigen Alkohol empfohlen.

Die angeblich sehr empfindliche ältere Reaktion von JOLLES, die leider oft wegen der starken Schaumbildung, besonders bei Gegenwart von Eiweiss und Blutfarbstoff, schwer ausführbar war, hat JOLLES nunmehr derart verändert (Deutsch. Arch. f. klin. Med. 78), dass er den mit Chloroform und Chlorbaryum

1) MUNK, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1898; NAKAYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 36.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1902.

versetzten Harn zentrifugiert, den Chloroform-Baryumrückstand in Alkohol aufschlemmt und mit einer salzsäurehaltigen Lösung von Jod und Quecksilberchlorid in Alkohol versetzt. Die Farbe wird grün oder blaugrün. Die Probe scheint gut zu sein.

Die Reaktion von Stokvis.

Die *Reaktion von* STOKVIS ist besonders wertvoll als Kontrolleprobe in solchen Fällen, in welchen neben nur wenig Gallenfarbstoff grössere Mengen von anderen Farbstoffen in dem Harne enthalten sind. Man führt die Probe auf folgende Weise aus. 20—30 ccm Harn versetzt man mit 5—10 ccm einer Lösung von Zinkacetat (1 : 5). Den Niederschlag wäscht man auf einem kleinen Filtrum mit Wasser aus und löst ihn dann auf dem Filtrum in wenig Ammoniak. Das neue Filtrat zeigt direkt oder nachdem es einige Zeit, bis es eigentümlich braun-grün geworden ist, an der Luft gestanden hat, die Absorptionsstreifen des Bilicyanins (vergl. S. 271). Die Reaktion ist jedoch leider nicht hinreichend empfindlich.

Es sind viele andere Reaktionen auf Gallenfarbstoff im Harne vorgeschlagen worden; da aber die oben besprochenen völlig hinreichend sind, dürfte es genügend sein, einige der anderen Reaktionen hier nur beiläufig zu erwähnen.

Andere Gallenfarbstoffreaktionen.

Die SMITH*sche Reaktion.* Man überschüttet den Harn vorsichtig mit Jodtinktur, wobei an der Berührungsstelle ein schön grüner Ring auftritt. Man kann auch Jodtinktur unter Umschütteln zusetzen, bis der Harn eine schön grüne Farbe annimmt.

Die EHRLICH*sche Probe.* Man mischt zuerst den Harn mit dem gleichen Volumen verdünnter Essigsäure und setzt dann tropfenweise eine Lösung von Sulfodiazobenzol hinzu. Das saure Harngemenge wird bei Gegenwart von Bilirubin von dem Reagenze dunkelrot gefärbt und diese Farbe geht nach Zusatz von Eisessig in blauviolett über. Die Sulfodiazobenzollösung bereitet man aus 1 g Sulfanilsäure, 15 ccm Chlorwasserstoffsäure und 0,1 g Natriumnitrit, welche Lösung mit Wasser zum Liter verdünnt wird. Diese Probe gelingt nicht gut und sicher bei direkter Anwendung, wenn der Harn reich an anderen Farbstoffen ist.

Medikamentöse Farbstoffe.

Medikamentöse Farbstoffe, von Santonin, Rheum, Senna u. a. herrührend, können dem Harne eine abnorme Färbung erteilen, welche zur Verwechselung mit Gallenfarbstoffen oder, in alkalischem Harne, vielleicht mit Blutfarbstoff Veranlassung geben könnte. Setzt man einem solchen Harne Salzsäure zu, so wird er gelb oder blassgelb, während er umgekehrt nach Zusatz von überschüssigem Alkali mehr oder weniger schön rot wird.

Zucker im Harne.

Zucker im Harne.

Das Vorkommen von Spuren von Traubenzucker im normalen Harne ist, wie oben S. 527 erwähnt wurde, nunmehr ganz unzweifelhaft bewiesen. Tritt Zucker dagegen mehr anhaltend und besonders in grösserer Menge im Harne auf, so muss er als ein abnormer Bestandteil angesehen werden. In einigen der vorigen Kapitel sind auch mehrere der wichtigsten Umstände, welche bei Menschen und Tieren Glykosurie erzeugen, besprochen worden, und bezüglich des Auftretens von Zucker im Harne kann im wesentlichen auf das dort (Kap. 8 und 9) Gesagte hingewiesen werden.

Beim Menschen ist das Auftreten von Glukose im Harne bei zahlreichen verschiedenartigen pathologischen Zuständen, wie Läsionen des Gehirnes und besonders des verlängerten Markes, Zirkulationsanomalien im Unterleibe, Herz- und Lungenkrankheiten, Lebererkrankungen, Cholera und vielen anderen Krankheitszuständen beobachtet worden. Ein anhaltendes Auftreten von Zucker im Harne des Menschen, bisweilen in sehr bedeutender Menge, kommt bei der *Zuckerharnruhr* (Diabetes mellitus) vor. In dieser Krankheit kann bis

zu einem Kilogramm Traubenzucker und sogar darüber pro 24 Stunden mit dem Harne ausgeschieden werden. Im Anfange der Krankheit, wenn der Gehalt an Zucker noch sehr klein ist, bietet der Harn oft sonst nichts Abweichendes dar. In den ausgebildeten, mehr typischen Fällen ist die Harnmenge dagegen bedeutend, bis zu 3—6—10 Liter pro 24 Stunden, vermehrt. Der prozentische Gehalt des Harnes an physiologischen Bestandteilen ist in der Regel sehr niedrig, während die absolute Tagesmenge derselben vermehrt sein kann. Der Harn ist blass, aber von hohem spez. Gewicht, 1,030—1,040 oder sogar darüber. Das hohe spez. Gewicht rührt von dem Zuckergehalte her, welcher in verschiedenen Fällen zwar sehr verschieden ist, aber sogar 10 p. c. betragen kann. Der Harn ist also in den typischen Fällen der Zuckerharnruhr dadurch charakterisiert, dass er in sehr reichlicher Menge abgesondert wird, von blasser Farbe und hohem spez. Gewicht ist und Zucker enthält.

Der Harn bei Diabetes mellitus.

Dass der Harn nach der Einnahme von gewissen Arzneimitteln oder Giften reduzierende Stoffe, wie gepaarte Glukuronsäuren enthält, welche zu einer Verwechselung mit Zucker Veranlassung geben können, ist in dem Vorigen erwähnt worden.

Reduzierende Stoffe.

Die Eigenschaften und Reaktionen der Glukose sind schon in einem vorigen Kapitel abgehandelt worden, und es bleibt also hier nur übrig, den Nachweis und die quantitative Bestimmung des Traubenzuckers im Harne zu besprechen.

Der *Nachweis des Zuckers* im Harne ist gewöhnlich, bei Gegenwart von nicht sehr wenig Zucker, eine sehr einfache Aufgabe. Bei Gegenwart von nur sehr kleinen Mengen kann dagegen der Nachweis des Zuckers bisweilen recht umständlich und schwierig sein. Aus einem eiweisshaltigen Harne muss das Eiweiss durch Koagulation mit Essigsäurezusatz entfernt werden, bevor man auf Zucker prüft.

Diejenigen Zuckerproben, welche bei Harnuntersuchungen am häufigsten verwendet werden oder besonders empfohlen worden sind, dürften die folgenden sein.

Die TROMMERsche *Probe*. In einem typischen, diabetischen Harne oder überhaupt in einem zuckerreichen Harne gelingt diese Probe leicht, und sie kann in der oben (S. 94) angegebenen Weise ausgeführt werden. In einem an Zucker armen Harne, besonders wenn dieser gleichzeitig einen normalen oder etwas vermehrten Gehalt an physiologischen Harnbestandteilen hat, kann diese Probe dagegen zu groben Fehlern Veranlassung geben, und für den Arzt oder den weniger Geübten dürfte sie deshalb für solche Fälle nicht zu empfehlen sein. Jeder normale Harn enthält nämlich reduzierende Substanzen (Harnsäure, Kreatinin u. a.), und es findet deshalb auch in jedem Harne bei Anwendung dieser Probe eine Reduktion statt. Es kommt allerdings gewöhnlich nicht zu einer Ausscheidung von Kupferoxydul: wenn man aber das Verhältnis zwischen Kupfersulfat und Alkali variiert und die Probe kocht, so kann man nicht selten in einem normalen Harne eine wirkliche Ausscheidung von Oxydul oder eine von fein verteiltem Oxydulhydrat eigentümlich gelbrot gefärbte, missfarbene Flüssigkeit erhalten. Dies findet besonders bei Zusatz von viel Alkali und zu viel Kupfersulfat statt, und bei unvorsichtigem Arbeiten kann deshalb der weniger Geübte bisweilen in einem normalen Harne ein scheinbar positives Resultat er-

Die Trommersche Probe.

halten. Andererseits enthält jeder Harn Stoffe, nämlich das Kreatinin und das aus dem Harnstoffe entstandene Ammoniak, welche bei Gegenwart von nur wenig Zucker das Kupferoxydul in Lösung halten können, und aus diesem Grunde kann auch der weniger Geübte in anderen Fällen leicht eine kleine Zuckermenge im Harne übersehen.

Modifikation von Worm-Müller.

Die TROMMERsche Probe kann zwar durch eine von WORM MÜLLER angegebene Modifikation auch bei Gegenwart von sehr kleinen Zuckermengen brauchbar und mehr zuverlässig werden. Da aber diese Modifikation ziemlich umständlich ist und ausserdem ziemlich viel Übung und Genauigkeit erfordert, so dürfte sie wohl selten von dem vielbeschäftigten Arzte verwendet werden. Sie ist auch durch die folgenden Proben überflüssig geworden.

Die Almén-sche Wismutprobe.

Die ALMÉNsche *Wismutprobe*, welche allgemein weniger richtig die NYLANDERsche Probe genannt wird, führt man mit der oben S. 94 angegebenen alkalischen Wismutlösung aus. Zu jeder Probe nimmt man 10 ccm Harn, setzt 1 ccm Wismutlösung zu und kocht einige Minuten. Bei Gegenwart von Zucker wird der Harn dabei erst dunkler gelb oder gelbbraun. Dann wird er immer dunkler, trübt sich, wird schwarzbraun oder fast schwarz und undurchsichtig. Nach kürzerer oder längerer Zeit setzt er einen schwarzen Bodensatz ab, die obenstehende Flüssigkeit klärt sich allmählich, bleibt aber gelb gefärbt. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker wird die Harnprobe nicht schwarz oder schwarzbraun, sondern nur dunkler gefärbt, und erst nach längerer Zeit sieht man am oberen Rande des Phosphatniederschlages einen dunklen oder schwarzen, feinen Saum (von Wismut?). Bei Gegenwart von viel Zucker kann man ohne Schaden eine grössere Menge des Reagenzes zusetzen. In einem zuckerarmen Harne muss dagegen von der obigen Reagenslösung auf je 10 ccm Harn nur 1 ccm zugesetzt werden.

Diese Probe zeigt in einem Harne noch einen Gehalt von 0,5 p. m. Zucker an. Diejenigen Fehlerquellen, welche bei der TROMMERschen Probe durch die Gegenwart von Harnsäure und Kreatinin bedingt werden, fallen bei Anwendung dieser Probe weg. Die Wismutprobe ist ausserdem leichter auszuführen und ist aus diesen Gründen dem Arzte zu empfehlen. Kleine Eiweissmengen stören die Probe nicht; grössere Mengen können durch die Entstehung von Schwefelwismut eine Täuschung veranlassen, und man muss deshalb das Eiweiss durch Koagulation abscheiden.

Die Wismutprobe. Beweiskraft derselben.

Bei Anwendung dieser Probe darf man jedoch nicht übersehen, dass sie, ebenso wie die TROMMERsche Probe, eine Reduktionsprobe überhaupt ist und dass sie folglich ausser dem Zucker auch gewisse andere reduzierende Stoffe anzeigen kann. Solche Stoffe sind gewisse gepaarte Glukuronsäuren, welche im Harne erscheinen können. Nach dem Gebrauche von vielen Arzneimitteln, wie Rheum, Senna, Antipyrin, Salol, Terpentinöl u. a. hat man ebenfalls mit der Wismutprobe positive Ausschläge erhalten. Hieraus folgt, dass man, besonders wenn die Reduktion nicht sehr stark ist, mit dieser Probe allein nie sich begnügen darf. Wenn die Probe negativ ausfällt, kann man zwar den Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachten, bei positivem Ausfalle der Reaktion muss man dagegen ausser ihr noch einige andere Proben ausführen. Unter diesen ist besonders die Gärungsprobe entscheidend.

Die *Gärungsprobe*. Bei Anwendung dieser Probe muss man auf verschiedene Weise verfahren, je nachdem die Wismutprobe einen schwachen oder starken Ausschlag gegeben hat. War die Reduktion ziemlich stark, so kann man den Harn mit Hefe versetzen und aus der entwickelten Kohlensäure auf die Anwesenheit von Zucker schliessen. In diesem Falle versetzt man den

sauren, widrigenfalls mit etwas Weinsäure schwach angesäuerten Harn mit Hefe, welche vorher durch Dekantation mit Wasser gewaschen worden ist. Man giesst dann den mit Hefe versetzten Harn in eine SCHRÖTTERsche Gaseprouvette oder füllt mit ihm eine am offenen Ende abgeschliffene Glasröhre, welche mit dem Daumen geschlossen und in einer, Quecksilber als Sperrflüssigkeit enthaltenden Schale umgestülpt wird. In dem Masse wie die Gärung fortschreitet, sammelt sich Kohlensäure oben in der Röhre an, während eine entsprechende Menge Flüssigkeit unten verdrängt wird. Der Kontrolle halber muss man jedoch in diesem Falle zwei andere, ganz ähnliche Proben anordnen, die eine mit normalem Harn und Hefe, um die Grösse der dabei regelmässig stattfindenden Gasentwickelung kennen zu lernen, und die andere mit Zuckerlösung und Hefe, um die Wirksamkeit der Hefe zu konstatieren. Die Gärungsprobe.

Hat man dagegen mit der Wismutprobe nur eine schwache Reduktion erhalten, so kann man aus dem Ausbleiben einer Kohlensäureentwickelung, bezw. aus dem Auftreten einer sehr unbedeutenden Gasentwickelung, keine sicheren Schlüsse ziehen. Der Harn absorbiert nämlich bedeutende Mengen Kohlensäure, und bei Gegenwart von nur geringfügigen Mengen Zucker kann deshalb auch die Gärungsprobe in der oben angegebenen Form negativ oder etwas unsicher ausfallen. Man verfährt deshalb für solche Fälle auf folgende Weise. Man versetzt den sauren, bezw. mit ein wenig Weinsäure angesäuerten Harn mit Hefe, deren Wirksamkeit man durch eine besondere Probe mit Zuckerlösung kontrolliert, und lässt ihn dann bei Zimmertemperatur oder besser bei etwas höherer Temperatur 24—48 Stunden stehen. Nach dieser Zeit prüft man wiederum mit der Wismutprobe, und falls die Reaktion nun negativ ausfällt, war Zucker früher vorhanden. Fällt die Reaktion dagegen fortwährend positiv aus, so ist damit — wenn die Hefe kräftig wirkend war — die Gegenwart von anderen, reduzierenden, gärungsunfähigen Stoffen bewiesen. Es bleibt hierbei zwar noch die Möglichkeit übrig, dass der Harn neben solchen Stoffen auch etwas Zucker enthalten hat. Über diese Möglichkeit entscheidet in vielen Fällen die folgende Probe. Die Gärungsprobe

Die Phenylhydrazinprobe. Nach v. JAKSCH führt man diese Probe in folgender Weise aus. In einer Eprouvette, die 6—8 ccm Harn enthält, werden zwei Messerspitzen voll salzsauren Phenylhydrazins und drei Messerspitzen voll essigsauren Natriums gebracht und, wenn sich die zugesetzten Salze beim Erwärmen nicht gelöst hatten, noch etwas Wasser hinzugefügt. Das Gemisch wird in der Eprouvette in kochendes Wasser gesetzt und im kochenden Wasserbade erwärmt. Dann wird die Eprouvette in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gebracht. Bei Gegenwart von nicht zu wenig Zucker erhält man einen gelben, kristallinischen Niederschlag. Erscheint der Niederschlag amorph, so findet man bei mikroskopischer Untersuchung teils einzelne, teils in Drusen angeordnete gelbe Nadeln. Handelt es sich um sehr geringe Mengen Zucker, so bringt man die Probe in ein Spitzglas und untersucht das Sediment. Man findet dann in diesem wenigstens einzelne Phenylglukosazonkristalle, während das Vorkommen von kleineren und grösseren gelben Plättchen oder stark lichtbrechenden, braunen Kügelchen für Zucker nicht beweisend ist. Diese Reaktion ist in den meisten Fällen sehr verlässlich, und man soll mit ihr noch einen Zuckergehalt von 0,3 p. m. nachweisen können (ROSENFELD, GEYER)[1]. In zweifelhaften Fällen ist es indessen notwendig, die Natur des Niederschlages näher zu untersuchen. Zu dem Ende löst man eine grössere Menge davon in heissem Die Phenylhydrazinprobe.

1) ROSENFELD, Deutsch. med. Wochenschr. 1888; GEYER, zit. nach ROOS, Zeitschr. f. physiol. Chem. 15.

Alkohol, filtriert, setzt dem Filtrate Wasser zu und kocht den Alkohol weg. Noch besser ist es nach NEUBERG, den Niederschlag in etwas Pyridin zu lösen und durch Zusatz eines weniger guten Lösungsmittels, wie Benzol, Ligroin oder Äther, in Kristallen wieder auszufällen. Erhält man nun die gelben Kristallnadeln von dem Schmelzpunkte 204—205° C, so ist die Probe für die Gegenwart von Glukose entscheidend. Man darf jedoch nicht übersehen, dass der Fruchtzucker dasselbe Osazon wie der Traubenzucker gibt und dass also eine weitere Untersuchung in gewissen Fällen notwendig werden kann.

Einfach, praktisch und zugleich von hinreichender Empfindlichkeit soll die folgende Modifikation der Phenylhydrazinprobe nach A. NEUMANN[1]) sein. 5 ccm Harn versetzt man mit 2 ccm einer mit Natriumacetat gesättigten Essigsäure von 30 p. c., fügt 2 Tropfen reines Phenylhydrazin hinzu und kocht in dem Reagensglase auf 3 ccm ein. Nach raschem Abkühlen erwärmt man noch einmal und lässt nun langsam erkalten. Nach 5—10 Minuten erhält man schön ausgebildete Kristalle, selbst bei Gegenwart von nur 0,2 p. m. Zucker.

Modifikation von Neumann.

Über den Wert der Phenylhydrazinprobe ist ziemlich viel gestritten worden, und man hat gegen dieselbe namentlich die Einwendung gemacht, dass auch die Glukuronsäuren ähnliche Niederschläge geben könnten. Nach HIRSCHL ist eine Verwechselung mit Glukuronsäure nicht zu befürchten, wenn man nicht zu kurze Zeit (eine Stunde) im Wasserbade erwärmt. KISTERMANN findet indessen diese Vorschrift ungenügend und nach Roos ergibt die Phenylhydrazinprobe im Menschenharn immer ein positives Resultat, was mit der Erfahrung von H. HOLMGREN[2]) und Verf. gut übereinstimmt. Beweisend für einen nicht physiologischen Zuckergehalt ist die Probe nur, wenn aus nur wenigen ccm (etwa 5 ccm) Harn eine ziemlich reichliche Kristallisation erhalten wird. Eine zu grosse Verschärfung der Empfindlichkeit ist nicht zu empfehlen.

Die Probe von RUBNER führt man in folgender Weise aus. Der Harn wird mit konzentrierter Bleizuckerlösung im Überschuss gefällt und das Filtrat vorsichtig mit nur soviel Ammoniak versetzt, dass ein flockiger Niederschlag entsteht. Darauf erhitzt man zum Sieden, wobei der Niederschlag bei Gegenwart von Zucker fleischfarben oder rosa wird.

Probe von Rubner.

Die *Polarisationsprobe* ist von hohem Werte, namentlich weil sie in vielen Fällen rasch den Unterschied zwischen Traubenzucker und anderen reduzierenden, bisweilen, wie die gepaarten Glukuronsäuren, linksdrehenden Substanzen gestattet. Bei Gegenwart von nur sehr wenig Zucker hängt jedoch der Wert dieser Untersuchungsmethode wesentlich von der Empfindlichkeit des Instrumentes und der Übung des Beobachters ab, und diese Methode dürfte wohl auch in den allermeisten Fällen der Wismutprobe und der Phenylhydrazinprobe an Empfindlichkeit unterlegen sein.

Polarisationsprobe.

Will man kleine Mengen Zucker aus dem Harne isolieren, so fällt man den Harn erst mit Bleizucker, filtriert, fällt das Filtrat mit ammoniakalischem Bleiessig, wäscht diesen Niederschlag mit Wasser, zersetzt ihn in Wasser mit Schwefelwasserstoff, konzentriert das Filtrat, versetzt es mit starkem Alkohol, bis zu 80 Vol. p. c., filtriert wenn nötig und fügt eine alkoholische Lösung von Ätzkali hinzu. Den aus Zuckerkali bestehenden Niederschlag löst man in wenig

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl., vergl. auch MARGULIES, Berlin. klin. Wochenschr. 1900.

2) HIRSCHL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **14**; KISTERMANN, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **50**; ROOS l. c.; HOLMGREN, MALYS Jahresber. **27**.

Wasser, fällt das Kali durch Zusatz von überschüssiger Weinsäure, neutralisiert das Filtrat mit kohlensaurem Kalk in der Kälte und filtriert. Das Filtrat kann zur Prüfung mit dem Polariskope, sowie zu der Gärungs-, der Wismut- und der Phenylhydrazinprobe benutzt werden. Nach demselben Prinzipe kann man den Traubenzucker in tierischen Flüssigkeiten überhaupt oder Geweben nachweisen, wobei jedoch vorhandenes Eiweiss erst durch Koagulation oder Alkoholzusatz abgeschieden werden muss. Isolierung kleiner Zuckermengen

Behufs Isolierung des Zuckers und der Kohlehydrate des Harnes überhaupt kann man die Benzoesäureester derselben nach BAUMANN darstellen. Man macht den Harn mit Natronlauge alkalisch, um die Erdphosphate auszufällen, versetzt das Filtrat auf je 100 ccm mit 10 ccm Benzoylchlorid und 120 ccm Natronlauge von 10 p. c. (REINBOLD)[1] und schüttelt bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Nach hinreichend langem Stehen sammelt man die Ester, zerreibt sie fein, verseift sie mit einer alkoholischen Natriumäthylatlösung in der Kälte nach der Vorschrift von BAISCH[2] und verfährt zur Trennung der verschiedenen Kohlehydrate nach den von ihm gegebenen Angaben. Benzoylierung.

Für den Arzt, welcher selbstverständlich besonders einfache und rasch auszuführende Proben wünscht, dürfte zum Nachweis von Zucker im Harne in erster Linie die Wismutprobe zu empfehlen sein. Wenn diese Probe negativ ausfällt, kann der Harn als in klinischem Sinne zuckerfrei betrachtet werden. Bei positivem Ausfall muss die Gegenwart von Zucker durch andere Proben, besonders durch die Gärungsprobe, kontrolliert werden.

Andere Zuckerproben, wie z. B. die Reaktion mit Orthonitrophenylpropiolsäure, Pikrinsäure, Diazobenzolsulfonsäure sind entbehrlich. Die Reaktion mit α-Naphthol, welche eine Reaktion auf Kohlehydrate im allgemeinen, auf Glukuronsäure und Mucin ist, dürfte kaum für den Arzt zu empfehlen sein. Jeder normale Harn gibt diese Probe und erst wenn auch der mit Wasser stark verdünnte Harn die Reaktion gibt, darf man die Gegenwart von grösseren Kohlehydratmengen annehmen. In diesen Fällen kommt man aber mit anderen Proben noch sicherer zum Ziele. Die Probe erfordert peinliche Reinlichkeit und sie leidet ausserdem an der Unannehmlichkeit, dass es bisweilen schwierig ist, eine genügend reine Schwefelsäure zu erhalten. Über die Brauchbarkeit dieser Probe behufs einer annähernden Schätzung der Menge der Kohlehydrate im Harne liegen Untersuchungen von mehreren Forschern, wie v. UDRÁNSZKI, LUTHER, ROOS und TREUPEL[3] vor. α-Naphtholprobe.

Quantitative Bestimmung des Zuckers im Harne. Einer solchen Bestimmung muss stets eine Prüfung auf Eiweiss vorangehen, und wenn solches vorhanden ist, muss es stets unter besonderer Beachtung, dass das ursprüngliche Volumen des verarbeiteten Harnes wieder hergestellt wird, durch Koagulation unter Essigsäurezusatz entfernt werden. Die Menge des Zuckers kann man durch Titration mit FEHLINGS oder KNAPPS Flüssigkeit, durch Gärung, durch Polarisation und auch in anderer Weise bestimmen. Quantitative Zuckerbestimmung.

Die Titrationsflüssigkeiten reagieren nicht nur für Zucker, sondern auch für gewisse andere reduzierende Substanzen, und aus diesem Grunde geben auch die Titrationsmethoden etwas zu hohe Werte. Bei grösserem Zuckergehalte, wie im typischen, diabetischen Harne, welcher regelmässig einen geringen Prozentgehalt an normalen, reduzierenden Bestandteilen hat, ist dies nun zwar ohne wesentlichen Belang; bei geringem Zuckergehalte eines im übrigen normalen Harnes kann der Fehler dagegen, da die Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes reichlich 5 p. m. Traubenzucker entsprechen kann (vergl. S. 528), bedeutend Die Titrationsmethoden.

1) PFLÜGERS Arch. **91**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**.

3) Man vergl. hierüber besonders die Aufsätze von ROOS u. TREUPEL in Zeitschr. f. physiol. Chem. **15** u. **16**.

werden. In solchen Fällen muss deshalb die Titrierung in später anzugebender Weise mit der Gärmethode kombiniert werden. Zu den Titrierungsmethoden ist übrigens zu bemerken, dass in typischen, diabetischen Harnen mit erheblicherem Zuckergehalte die Titrierung mit FEHLINGS Flüssigkeit ebenso brauchbar wie die mit KNAPPS Flüssigkeit ist. Wenn der Harn dagegen bei einem normalen Gehalte an physiologischen Bestandteilen nur wenig Zucker enthält, so ist die Titration mit FEHLINGS Flüssigkeit schwierig, in gewissen Fällen sogar kaum möglich direkt auszuführen und sie gibt unsichere Resultate. In solchen Fällen soll dagegen die KNAPPsche Methode nach WORM MÜLLER und seinen Schülern[1]) gute Resultate geben.

Die Titrierung mit FEHLINGscher Lösung beruht auf der Eigenschaft des Zuckers, Kupferoxyd in alkalischer Lösung zu reduzieren. Man benützte hierzu früher eine Lösung, welche ein Gemenge von Kupfersulfat, Seignettesalz und Natron- oder Kalihydrat enthielt (FEHLINGsche Lösung); da aber eine solche Lösung sich leicht verändert, bereitet man sich nunmehr einerseits eine Kupfersulfatlösung und andererseits eine alkalische Seignettesalzlösung und mischt erst vor dem Gebrauche gleiche Volumina dieser Flüssigkeiten miteinander.

Die Konzentration dieser Kupfersulfatlösung wird so gewählt, dass 10 ccm dieser Lösung von 0,050 g Traubenzucker geradeauf reduziert werden. Die Kupferlösung soll zu dem Ende 34,65 g reines, kristallisiertes, gar nicht verwittertes Kupfersulfat im Liter enthalten. Man kristallisiert das Sulfat aus einer heiss gesättigten Lösung durch Abkühlen unter Umrühren um, saugt die Mutterlauge ab, presst zwischen Fliesspapier wiederholt aus, bis das Salz trocken geworden ist, löst genau 34,65 g in Wasser und füllt zu 1 Liter auf. Die Seignettesalzlösung bereitet man durch Auflösung von 173 g des Salzes in etwa 350 ccm Wasser, Zusatz von 600 ccm Natronlauge von dem spez. Gewichte 1,12 und Verdünnung mit Wasser bis zu 1 Liter. Nach WORM MÜLLER soll man eine jede dieser drei Flüssigkeiten — Seignettesalzlösung, Natronlauge und Wasser — gesondert aufkochen, bevor man sie miteinander mischt. Zu jeder Titrierung misst man in einer kleinen Kochflasche oder in einer Porzellanschale 10 ccm der Kupferlösung und 10 ccm alkalische Seignettesalzlösung genau ab und setzt dann 30 ccm Wasser zu.

Die erforderlichen Lösungen.

Der eiweissfreie Harn ist vor der Titrierung mit Wasser so zu verdünnen, dass zur Reduktion von 10 ccm Kupferlösung zwischen 5 und 10 ccm des verdünnten Harnes verbraucht werden, was einem Zuckergehalte von zwischen 1 und 1/2 p. c. entspricht. Einen Harn von dem spez. Gewichte 1,030 kann man gewöhnlich auf das fünffache, einen konzentrierteren auf das zehnfache verdünnen. Mit dem so verdünnten Harne beschickt man eine Bürette.

Vorbereitungen vor der Titrierung.

Aus dieser Bürette soll man nun den verdünnten Harn der siedenden Kupfer-Seignettesalzlösung zusetzen, bis das Kupferoxyd geradeauf reduziert worden ist. Dies hat stattgefunden, wenn die Mischung unmittelbar nach dem Kochen gerade nicht mehr blau ist. Diesen Punkt genau zu bestimmen, ist, wenn das Kupferoxydul sich schlecht absetzt, sehr schwierig und erfordert jedenfalls etwas Übung. Zur Beurteilung der Farbe wartet man, bis aus der obersten, unter dem Meniscus befindlichen Schicht das Kupferoxydul sich gesenkt hat, und wenn man so weit gekommen ist, dass diese Schicht gar nicht blau ist, während nach Zusatz von 0,1 ccm Harn weniger die Mischung noch bläulich erschien, so ist die Titrierung beendet. Wegen der Schwierigkeit, diesen Punkt genau zu treffen, hat man auch eine andere Endreaktion vorgeschlagen. Diese besteht darin, dass man unmittelbar nach dem Kochen einen kleinen Teil der

[1]) PFLÜGERS Arch. **16** u. **23**; OTTO, Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**.

Probe durch ein kleines Filtrum in ein Reagensröhrchen eintropfen lässt, welches eine kleine Menge mit Essigsäure angesäuerten und mit ein paar Tropfen Ferrocyankaliumlösung versetzten Wassers enthält. Die kleinste Menge Kupferoxyd macht sich hierbei durch eine rötliche Färbung der Probe kund. Wenn man rasch arbeitet, damit keine Oxydation des Oxyduls zu Oxyd stattfindet, ist diese Endreaktion brauchbar in solchen Harnen, welche reich an Zucker und arm an Harnstoff sind und welche man stark mit Wasser verdünnt hat. In zuckerarmen Harnen, welche etwa den normalen Gehalt an Harnstoff haben und welche weniger stark mit Wasser zu verdünnen sind, findet bei dem Sieden der alkalischen Flüssigkeit eine ziemlich starke Ammoniakbildung aus dem Harnstoffe statt. Dieses Ammoniak löst einen Teil des Oxyduls, welches dabei sehr leicht in Oxyd übergeht, und ausserdem gibt auch das gelöste Oxydul, welches durch das Filtrum geht, mit dem Ferrocyankalium eine rötliche Farbe. Gerade in den Fällen, in welchen die Titrierung am schwierigsten auszuführen ist, kann man also diese Endreaktion am wenigsten brauchen. Bei einiger Übung ist sie auch überflüssig, und es ist am besten als Endreaktion einfach das Aussehen der Flüssigkeit zu benutzen. Bestimmung der Endreaktion.

Um die Abscheidung des Kupferoxyduls und damit die Klärung der Flüssigkeit zu erleichtern, kann man der letzteren nach MUNK[1]) ein wenig Chlorcalciumlösung zusetzen und noch einmal aufkochen. Es entsteht hierbei ein Niederschlag von weinsaurem Kalk, welcher das suspendierte Kupferoxydul mit niederreisst, wodurch die Farbe der Flüssigkeit leichter zu sehen ist. Dieser Kunstgriff führt in vielen Fällen zum Ziele; leider gibt es aber bisweilen Harne, in welchen in keiner Weise die direkte Titrierung nach FEHLING exakte Resultate gibt. In diesen Fällen, in welchen es um nur kleine Zuckermengen in einem an physiologischen Bestandteilen reichen Harne sich handelt, verfährt man am besten so, dass man eine grössere, sehr genau abgewogene Menge reinen Traubenzuckers oder Traubenzuckerchlornatriums in dem Harne löst. Man kann nun den Harn stark mit Wasser verdünnen, die Titration gelingt gut, und die Differenz zwischen der zugesetzten und der durch Titration gefundenen Zuckermenge gibt die Reduktionsfähigkeit des ursprünglichen Harnes, auf Glukose bezogen an. Modifikationen der Methode.

Notwendige Bedingnisse für das Gelingen der Titrierung sind nach SOXHLET[2]) unter allen Umständen folgende. Die Kupfer-Seignettesalzlösung muss, wie oben, mit Wasser auf 50 ccm verdünnt werden; der Harn darf nur zwischen 0,5—1 p. c. Zucker enthalten, und die gesamte zur Reduktion erforderliche Harnmenge muss auf einmal der Titrierflüssigkeit zugesetzt und damit gekocht werden. Aus diesem letzteren Umstande folgt also, dass die Titrierung sehr umständlich wird und jedesmal mehrere Bestimmungen erfordert. Voraussetzungen für eine exakte Bestimmung.

Wie die Titrieruung auszuführen ist, dürfte am besten aus einem Beispiele ersiehtlich werden. Das obige Gemenge von Kupfersulfat-Seignettesalzlösung und Wasser (Gesamtvolumen = 50 ccm) erhitzt man in einem Kölbchen zum Sieden, wobei es klar bleiben muss. Dem siedend heissen Gemenge setzt man nun den (z. B. auf das fünffache) verdünnten Harn von 1 zu 1 ccm zu, indem man nach jedem Zusatz wieder einige Sekunden kocht, und beobachtet das Eintreten der Endreaktion. Findet man nun z. B., dass 3 ccm eine zu kleine, aber 4 ccm eine zu grosse Menge ist (die Flüssigkeit wird gelblich), so ist der Harn mit zu wenig Wasser verdünnt worden, denn es sollen nach dem Vorigen zur Reduktion zwischen 5 und 10 ccm Harn verbraucht werden. Man verdünnt Ausführung der Titrierung.

1) VIRCHOWS Arch. **105**.

2) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **21**.

nun den Harn auf das zehnfache, und es müssen nun also zwischen 6 und 8 ccm erforderlich sein. Man macht nun 4 neue Proben, welche übrigens zur Zeitersparnis gleichzeitig gekocht werden können, und setzt ihnen auf einmal, resp. je 6, $6^1/_2$, 7 und $7^1/_2$ ccm zu. Findet man nun, dass die Endreaktion zwischen $6^1/_2$ und 7 ccm liegt, so macht man 4 neue Proben, welchen man resp. 6,6, 6,7, 6,8 und 6,9 ccm zusetzt. Würde in diesem Falle die Probe mit 6,7 ccm noch etwas bläulich, die mit 6,8 ccm dagegen völlig entfärbt sein, so betrachtet man die Mittelzahl 6,75 ccm als die richtige.

Berechnung der Zuckermenge.

Die Berechnung ist einfach. Die verbrauchten 6,75 ccm enthalten 0,050 g Zucker, und der Prozentgehalt des verdünnten Harnes an Zucker ist also $(6{,}75 : 0{,}05 = 100 : x) = \frac{5}{6{,}75} = 0{,}74$. Da aber der Harn auf das zehnfache verdünnt war, enthielt also der unverdünnte Harn $\frac{5 \times 10}{6{,}75} = 7{,}4$ p. c. Zucker. Die allgemeine Formel, bei Anwendung von 10 ccm Kupfersulfatlösung, ist also $\frac{5 \times n}{k}$, in welcher n angibt, wie vielmal der Harn verdünnt war, und k die zur Titrierung verbrauchte Anzahl ccm des verdünnten Harnes bedeutet.

Titrierung nach Knapp

Die Titrierung nach Knapp beruht darauf, dass Quecksilbercyanid in alkalischer Lösung von dem Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reduziert wird. Die Titrierflüssigkeit soll im Liter 10 g chemisch reines, trockenes Quecksilbercyanid und 100 ccm Natronlauge von dem spez. Gewicht 1,145 enthalten. Von dieser Lösung sollen, wenn man die Titrierung in der unten anzugebenden Weise ausführt (nach Worm Müller und Otto), 20 ccm gerade 0,050 g Traubenzucker entsprechen. Verfährt man in anderer Weise, so ist der Wirkungswert der Lösung ein anderer.

Auch bei dieser Titrierung soll der Zuckergehalt des Harnes nicht höher als zwischen $^1/_2$ und 1 Prozent liegen, und man hat also auch hier, wenn nötig, durch einen Vorversuch den erforderlichen Verdünnungsgrad festzustellen. Zur Feststellung der Endreaktion wird in der unten anzuführenden Weise auf überschüssiges Quecksilber mit Schwefelwasserstoff geprüft.

Ausführung der Titrierung.

Zur Ausführung der Titrierung lässt man in eine Kochflasche 20 ccm der Knappschen Flüssigkeit einfliessen und verdünnt darauf mit 80 ccm Wasser oder, wenn man Ursache hat, weniger als 0,5 p. c. Zucker im Harne zu vermuten, mit nur 40—60 ccm. Darauf erhitzt man zum Sieden und lässt dann zu der heissen Lösung den verdünnten Harn allmählich zufliessen, anfangs von 2 zu 2, nachher von 1 zu 1, von 0,5 zu 0,5, von 0,2 zu 0,2 und zuletzt von 0,1 zu 0,1 ccm. Nach jedem Zusatze lässt man wieder $^1/_2$ Minute kochen. Wenn man der Endreaktion sich nähert, so fängt die Flüssigkeit an, sich zu klären, und das Quecksilber scheidet sich mit den Phosphaten ab. Die Endreaktion führt man in der Weise aus, dass man mit einem Kapillarröhrchen einen Tropfen der obersten Flüssigkeitsschicht aufsaugt und dann durch Aufblasen auf rein weisses schwedisches Filtrierpapier fallen lässt. Den feuchten Flecken hält man darauf erst über eine Flasche mit rauchender Salzsäure und dann über eine andere mit starkem Schwefelwasserstoffwasser. Bei Gegenwart von nur minimalen Mengen Quecksilbersalz in der Flüssigkeit wird der Flecken gelblich, was am sichersten zu sehen ist, wenn man ihn mit einem zweiten Flecken vergleicht, welcher dem Schwefelwasserstoff nicht ausgesetzt gewesen ist. Die Endreaktion wird noch stärker, wenn man einen kleinen Teil der Flüssigkeit

abfiltriert, mit Essigsäure ansäuert und mit Schwefelwasserstoff prüft (OTTO)[1]. Die Berechnung ist ebenso einfach wie bei der vorigen Methode.

Diese Titrierung kann zum Unterschied von der vorigen nicht nur bei Tageslicht, sondern auch bei künstlicher Beleuchtung ausgeführt werden. Vor der FEHLINGschen Methode soll die KNAPPsche folgende Vorzüge haben. Sie ist brauchbar, selbst wenn der Zuckergehalt des Harnes sehr klein und der Gehalt an übrigen Harnbestandteilen normal ist. Sie ist leichter auszuführen und die Titrierflüssigkeit kann ohne Zersetzung lange Zeit aufbewahrt werden (WORM MÜLLER und seine Schüler)[2]. Die Ansichten der verschiedenen Forscher über den Wert dieser Titriermethode sind jedoch etwas streitig. Vorzüge der Methode.

Ausser den nun besprochenen Titrierungsmethoden gibt es eine Menge anderer. Man kann nach PAVY mit ammoniakalischer Kupferlösung titrieren. Nach K. B. LEHMANN kann man mit überschüssigem Kupfersalz arbeiten und durch Resttitrierung mit Jodalkali und Hyposulfit den Zucker bestimmen. Man kann auch die Bestimmung nach ALLIHN, besonders nach der von PFLÜGER angegebenen Modifikation ausführen[3].

Bestimmung der Zuckermenge durch Gärung. Diese Bestimmung kann auf verschiedene Weise geschehen; in einfacher und zugleich für klinische Zwecke hinreichend genauer Weise kann man sie jedoch nach der Methode von ROBERTS ausführen. Diese Methode besteht darin, dass man das spez. Gewicht vor und nach der Gärung bestimmt. Bei der Gärung entstehen aus dem Zucker als Hauptprodukte Kohlensäure und Alkohol, und teils durch das Verschwinden des Zuckers, teils durch die Entstehung des Alkohols fällt das spez. Gewicht. ROBERTS hat nun gefunden, was später mehrere andere Forscher bestätigt haben (WORM MÜLLER u. a.), dass ein Herabsinken des spez. Gewichtes um 0,001 einem Zuckergehalte von 0,230 p. c. entspricht. Hatte also beispielsweise ein Harn vor der Gärung das spez. Gewicht 1,030 und nach derselben 1,008, so war also der Zuckergehalt 22 $\times$ 0,230 = 5,06 p. c. Die Robertsche Gärmethode.

Bei der Ausführung dieser Probe muss das spez. Gewicht bei derselben Temperatur des Harnes vor und nach der Gärung bestimmt werden. Der Harn muss schwach sauer sein und wird deshalb nötigenfalls mit ein wenig Weinsäurelösung schwach angesäuert. Die Wirksamkeit der Hefe muss, wenn nötig, durch eine besondere Probe kontrolliert werden. In einen Kolben, welcher zur Hälfte von dem Harne gefüllt wird, giesst man etwa 200 ccm Harn, setzt ein etwa bohnengrosses Stück Presshefe zu, zerteilt die Hefe in der Flüssigkeit durch Umschütteln, verschliesst den Kolben durch einen mit einem fein ausgezogenen, offenen Glasrohre versehenen Stopfen und lässt die Probe bei Zimmertemperatur oder noch besser bei + 20 à 25° C stehen. Nach 24—48 Stunden ist die Gärung gewöhnlich beendet, wovon man sich übrigens durch die Wismutprobe überzeugen muss. Nach beendeter Gärung filtriert man durch ein trockenes Filtrum, bringt das Filtrat auf die erwünschte Temperatur und bestimmt das spez. Gewicht von neuem. Ausführung der Gärungsprobe.

Wenn man das spez. Gewicht mit einem guten, mit Thermometer und Steigrohr versehenen Pyknometer bestimmt, soll diese Methode, wenn der Gehalt an Zucker nicht weniger als 4—5 p. m. beträgt, nach WORM MÜLLER ganz

1) Journ. f. prakt. Chem. (N. F.) **26**.

2) PFLÜGERS Arch. **16** u. **23**.

3) LEHMANN, Arch. f. Hygiene **30**; PFLÜGER in seinem Arch. **66**. Hinsichtlich der PAVYschen und anderer Methoden wird auf das Werk von HUPPERT-NEUBAUER hingewiesen.

exakt sein, was dagegen von BUDDE[1]) bestritten wird. Für den Arzt ist aber die Methode in dieser Form nicht recht brauchbar. Bestimmt man dagegen das spez. Gewicht mit einem empfindlichen Aräometer, welches die Dichte bis auf die vierte Dezimalstelle abzulesen gestattet, so erhält man zwar, wegen der prinzipiellen Fehler der Methode (BUDDE), nicht ganz exakte Werte; aber die Fehler sind regelmässig kleiner als die, welche der nicht ganz besonders Geübte bei den Titrierungen macht.

Wert der Methode.

Wenn der Gehalt des Harnes an Zucker kleiner als 5 p. m. ist, so kann man jedoch diese Methode nicht gebrauchen. Ein so niedriger Gehalt an Zucker kann übrigens, wie schon oben erwähnt wurde, wegen der Reduktionsfähigkeit des normalen Harnes, welche 4—5 p. m. Zucker entsprechen kann, auch nicht durch Titrierung direkt bestimmt werden. Für solche Fälle muss man nach WORM MÜLLER erst die Reduktionsfähigkeit des Harnes durch Titrierung nach KNAPP bestimmen, dann den Harn nach Hefezusatz vergären lassen und darauf wiederum nach KNAPP titrieren. Die bei diesen zwei Titrierungen gefundene Differenz, als Zucker berechnet, gibt den wahren Zuckergehalt an.

Bestimmung sehr kleiner Zuckermengen.

Die Bestimmung des Zuckers durch Gärung kann auch so ausgeführt werden, dass man entweder die Kohlensäure als Gewichtsverlust bestimmt oder auch das Volumen der letzteren misst. Zu dem letztgenannten Zwecke sind besonders von LOHNSTEIN[2]) Gärungssaccharimeter konstruiert worden, die ebenso praktisch als zuverlässig sein sollen.

Bestimmung der Zuckermenge durch Polarisation. Diese Methode setzt voraus, dass der Harn klar, nicht zu stark gefärbt ist und vor allem neben der Glukose keine anderen, optisch wirkenden Substanzen enthält. Der Harn kann nämlich mehrere linksdrehende Substanzen, wie Eiweiss, β-Oxybuttersäure, gepaarte Glukuronsäuren, den sog. LEOschen Zucker und in seltenen Fällen Cystin, welche alle gärungsunfähig sind, enthalten. Das Eiweiss entfernt man durch Koagulation und die übrigen entdeckt man mit dem Polariskope, eventuell nach beendeter Gärung. Die gärungsfähige Lävulose wird in besonderer Weise nachgewiesen (vergl. unten) und der rechtsdrehende Milchzucker unterscheidet sich von der Glukose durch Mangel an Gärfähigkeit. Bei Anwendung von einem sehr vorzüglichen Instrumente und bei genügender Übung können mit dieser Methode sehr genaue Resultate erhalten werden. Der Wert dieser Methode liegt in praktischer Hinsicht wesentlich in der Schnelligkeit, mit welcher die Bestimmung ausgeführt werden kann. Bei Anwendung der für klinische Zwecke bestimmten Apparate ist aber die Genauigkeit nicht so gross wie bei der ohne kostspielige Apparate leicht ausführbaren Gärungsprobe. Unter solchen Umständen und da die Bestimmung durch Polarisation mit Vorteil nur von besonders geschulten Chemikern ausgeführt werden kann, dürfte bezüglich dieser Methode und der zu ihrer Anwendung erforderlichen Apparate auf ausführlichere Handbücher verwiesen werden können.

Bestimmung mit dem Polariskope.

Lävulose. Linksdrehende, zuckerhaltige Harne sind von VENTZKE, ZIMMER und CZAPEK, SEEGEN u. a. beobachtet worden. Die Natur der hierbei vorkommenden Substanz ist schwierig genau anzugeben, dass aber der Harn wenigstens in gewissen Fällen, wie in dem von SEEGEN beobachteten, Lävulose ent-

Lävulose.

1) ROBERTS, The Lancet 1862; WORM-MÜLLER, PFLÜGERs Arch. **33** u. **37**; BUDDE, ebenda **40** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**; vergl. im übrigen HUPPERT-NEUBAUER 10. Aufl. und LOHNSTEIN, PFLÜGERs Arch. **62**.

2) Berlin. klin. Wochenschr. **35** und Allg. med. Zentral-Ztg. 1899.

halten hat, ist wohl kaum zu bezweifeln. MAY hat auch einen Fall mitgeteilt, in welchem allem Anscheine nach Lävulose vorhanden war. Ganz unzweifelhafte Fälle von Lävulosurie sind aber in den letzten Jahren von ROSIN und LABAND, SPÄTH und WEIL[1]) beobachtet und beschrieben worden.

Zum Nachweis der Lävulose diene folgendes. Der Harn ist linksdrehend und die linksdrehende Substanz vergärt mit Hefe. Der Harn gibt die gewöhnlichen Reduktionsproben und das gewöhnliche Phenylglukosazon. Er gibt die SELIWANOFFsche Reaktion beim Sieden mit Resorzin und Salzsäure und mit Methylphenylhydrazin gibt er das charakteristische Fruktosemethylphenylosazon (vergl. S. 97).

Laiose hat HUPPERT eine von LEO[2]) in diabetischen Harnen in einigen Fällen gefundene Substanz genannt, die LEO als einen Zucker betrachtet. Die Substanz ist linksdrehend, amorph und schmeckt nicht süss, sondern scharf und salzartig; sie wirkt reduzierend auf Metalloxyde, gärt nicht und gibt mit Phenylhydrazin ein nicht kristallisierendes, gelbbraunes Öl. Irgend welche Beweise dafür, dass diese Substanz eine Zuckerart ist, liegen bis jetzt nicht vor. Laiose.

Milchzucker. Das Auftreten von Milchzucker im Harne bei Wöchnerinnen ist zuerst durch die Untersuchungen von DE SINETY und F. HOFMEISTER bekannt und dann von anderen Forschern bestätigt worden[3]). Nach dem Genusse von grösseren Mengen Milchzucker kann, wie oben (Kapitel 9 über die Resorption) angegeben wurde, derselbe zum Teil in den Harn übergehen. Den Übergang von Milchzucker in den Harn nennt man Laktosurie. Milchzucker im Harne.

Der sichere Nachweis des Milchzuckers im Harne ist schwierig, indem nämlich dieser Zucker wie die Glukose rechtsdrehend ist und die gewöhnlichen Reduktionsproben gibt. Enthält der Harn einen rechtsdrehenden, die Wismutlösung reduzierenden, nicht gärenden Zucker, so ist dieser sehr wahrscheinlich Milchzucker. Hierbei ist zu beachten, dass die Gärungsprobe auf Milchzucker nach der Erfahrung von LUSK und VOIT[4]) am sichersten mit rein gezüchteter Hefe (Saccharomyces apiculatus) ausgeführt wird. Von dem letztgenannten Hefepilze wird nämlich nur die Glukose, nicht aber der Milchzucker zersetzt. Führt man die Probe von RUBNER nach VOIT in der Weise aus, dass man nicht zum Sieden, sondern nur bis 80° C erhitzt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Milchzucker nicht rot, sondern nur gelb bis braun. Ganz gesichert wird jedoch der Nachweis des Milchzuckers erst durch Isolierung desselben aus dem Harne. Dies geschieht nach dem folgenden, von F. HOFMEISTER angegebenen Verfahren. Nachweis des Milchzuckers.

Man fällt den Harn mit Bleizucker, filtriert, wäscht mit Wasser aus, vereinigt das Filtrat und das Waschwasser und fällt mit Ammoniak. Die von dem Niederschlage abfiltrierte Flüssigkeit fällt man abermals mit Bleizucker und Ammoniak, bis das letzte Filtrat optisch inaktiv geworden ist. Sämtliche Niederschläge, mit Ausnahme von dem ersten, welcher keinen Zucker enthält, vereinigt man und wäscht sie mit Wasser aus. Die gewaschenen Niederschläge zerlegt man in der Kälte mit Schwefelwasserstoff, filtriert, treibt das überschüssige Schwefelwasserstoffgas durch einen Luftstrom aus, befreit die Flüssigkeit von den freigewordenen Säuren durch Schütteln mit Silberoxyd, filtriert, scheidet das in der Flüssigkeit gelöste Silber mit Isolierung des Milchzuckers aus dem Harne.

---

1) ROSIN u. LABAND, Zeitschr. f. klin. Med. **47**; SPÄTH u. WEIL, Zentralbl. f. d. med. Wiss. 1903. Vergl. ferner HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl., S. 125.

2) VIRCHOWs Arch. **107**.

3) HOFMEISTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **1** (Literaturangaben). Vergl. ferner LEMAIRE, ebenda **21**.

4) CARL VOIT, Über die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten, Zeitschr. f. Biologie **28**.

Schwefelwasserstoff aus, setzt Baryumkarbonat, um etwa vorhandene freie Essigsäure zu binden, zu und konzentriert. Bevor der Abdampfungsrückstand sirupös geworden ist, wird er mit so viel 90 p. c. igem Alkohol versetzt, dass ein flockiger, sich schnell absetzender Niederschlag entsteht. Das hiervon getrennte Filtrat setzt im Exsikkator Kristalle von Milchzucker ab, welche durch Umkristallisieren, Entfärbung mit Tierkohle und Auskochen im Alkohol von 60—70 p. c. gereinigt werden.

Pentosen. Pentosen. SALKOWSKI und JASTROWITZ haben zuerst in dem Harne eines Morphinisten eine Zuckerart gefunden, die eine Pentose war und ein Osazon mit dem Schmelzpunkte 159° C lieferte. Seitdem sind mehrere andere Fälle von Pentosurie bekannt geworden, und es kommen auch nach KÜLZ und VOGEL kleine Mengen Pentose nicht selten im Harne von Diabetikern wie auch im Harne von Hunden mit Pankreasdiabetes oder Phlorhizindiabetes vor[1].

Die von NEUBERG aus dem Harne bei chronischer Pentosurie isolierte Pentose war die i-Arabinose. Bei der alimentären Pentosurie kann aber von der Pflanzennahrung stammende l-Arabinose in den Harn übergehen.

Pentosehaltiger Harn. Ein pentosehaltiger Harn wirkt reduzierend auf sowohl die Wismut- wie die Kupferlösung, wenn auch die Reduktion nicht so rasch, sondern mehr zögernd auftritt. Wenn nur Pentose vorhanden ist, gärt der Harn nicht; bei gleichzeitiger Gegenwart von Glukose können dagegen kleine Pentosemengen auch vergären. Zum Nachweis der Pentosen dient das Osazon, welches in reinem Zustande bei 166—168° C., wie man es aus dem Harne erhält dagegen bei 156 bis 160° C schmilzt, und die Phloroglucin- bezw. Orcin-Probe (vergl. S. 90). Von diesen beiden ist das letztere unbedingt vorzuziehen, namentlich weil sie sicherer eine Verwechselung mit gepaarten Glukuronsäuren ausschliesst.

Orcinprobe. Man kann die Orcinprobe in folgender Weise ausführen. 5 ccm Harn mischt man mit reichlich dem gleichen Volumen Salzsäure vom spez. Gewicht 1,19, setzt eine kleine Messerspitze Orcin hinzu und erhitzt zum Sieden. Sobald eine grünliche Trübung auftritt, kühlt man zur Lauwärme ab und schüttelt leise mit Amylalkohol. Die amylalkoholische Lösung wird zur spektroskopischen Untersuchung verwendet. Die Ausscheidung eines blaugrünen Farbstoffes kann übrigens schon fast an und für sich beweisend sein.

Bials Modifikation. BIAL[2]) verwendet als Reagens eine Salzsäure von 30 p. c., welche in 500 ccm 1 g Orcin und 25 Tropfen Liquor ferri sesquichlorati enthält. 4 bis 5 ccm des Reagenzes werden zum Sieden erhitzt und darauf setzt man zu der heissen, jedoch nicht siedenden Flüssigkeit einige Tropfen, höchstens 1 ccm, des Harnes hinzu. Bei Gegenwart von Pentose wird die Flüssigkeit schön grün. Normaler oder diabetischer Harn gibt diese Reaktion nicht, ebenso wenig die gepaarten Glukuronsäuren.

LÉPINE und BOULUD[3]) haben das Vorkommen von Maltose im Harne in Fällen von Diabetes wahrscheinlich gemacht. Nach dem Sieden mit Salzsäure nahm die spez. Drehung ab, die Reduktionsfähigkeit dagegen zu.

Gepaarte Glukuronsäuren. Einige gepaarte Glukuronsäuren, wie die Menthol- und Terpentinglukuronsäure, können im Harne spontan sich zer-

[1]) Hinsichtlich der Literatur vergl. man Fussnote 1, S. 89. Man vergl. auch BLUMENTHAL, Die Pentosurie, Deutsche Klinik 1902.

[2]) Deutsch. med. Wochenschr. 1903.

[3]) Compt. rend. **132**.

setzen, in welchem Falle eine Verwechselung mit Pentose leicht geschehen kann. Der Harn soll deshalb auch immer möglichst frisch untersucht werden. Gepaarte Glukuronsäuren.

Eine Verwechselung derjenigen gepaarten Glukuronsäuren, welche Kupfer- oder Wismutoxyd reduzieren, mit Glukose und Lävulose ist durch die Gärungsprobe leicht zu vermeiden. Zum Unterschied von der Glukose dient auch das optische Verhalten, indem nämlich die gepaarten Glukuronsäuren linksdrehend sind. Durch das Sieden mit einer Säure, wobei rechtsdrehende Glukuronsäure entsteht, geht die Linksdrehung in Rechtsdrehung über.

Wie die Pentosen können auch die gepaarten Glukuronsäuren die Phloroglucinsalzsäureprobe geben. Dagegen erhält man die Orcinprobe nicht direkt, sondern erst nach geschehener Spaltung unter Freiwerden von Glukuronsäure. Auch bei Anwendung des obengenannten BIALschen Reagenzes soll keine Gefahr einer Verwechselung von Pentosen mit gepaarten Glukuronsäuren vorliegen. Die Pentose kann ferner als Osazon isoliert und erkannt werden. Das Vorkommen von gepaarten Glukuronsäuren im Harne ist anzunehmen, wenn der Harn nicht direkt, wohl aber nach dem Sieden mit einer Säure die Orcinsalzsäurereaktion gibt. Zur weiteren Sicherung kann man das Verfahren v. ALFTHANS[1]) verwenden. Es werden 500 ccm Harn benzoyliert, und die erhaltenen Esther verseift man dann mit Natriumäthylat. Man erhält hierbei die freie und gepaarte Glukuronsäure als in Alkohol unlösliche Natriumverbindungen, während die Pentose, wenn solche vorhanden war, im alkoholischen Filtrate zurückbleibt. Nachweis der Glukuronsäuren.

Am sichersten verfährt man aber nach MAYER und NEUBERG[2]), wenn man den Harn mit Bleiessig fällt, den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zersetzt, durch Sieden mit verdünnter Schwefelsäure die gepaarte Säure zerlegt und nach der Neutralisation mit Soda mit p-Bromphenylhydrazinchlorhydrat und Natriumacetat die charakteristische Bromphenylhydrazinverbindung der Glukuronsäure (vergl. S. 100) darstellt. Nach Mayer und Neuberg.

Inosit kommt nur selten, und zwar nur in geringer Menge im Harne bei Albuminurie und bei Diabetes mellitus vor. Nach übermässiger Zufuhr von Wasser ist der Inosit auch im Harne gefunden worden. Nach HOPPE-SEYLER[3]) kommen Spuren von Inosit in jedem normalen Harne vor. Inosit.

Zum Nachweis des Inosits wird das Eiweiss zuerst aus dem Harne abgeschieden. Darauf konzentriert man den Harn im Wasserbade auf 1/4 und fällt ihn mit Bleizucker. Das Filtrat wird erwärmt und so lange mit Bleiessig versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Der erst nach 24 Stunden gesammelte Bleiessigniederschlag wird ausgewaschen, in Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrate scheidet sich nach einiger Zeit ein wenig Harnsäure aus. Man filtriert die Flüssigkeit davon ab, konzentriert sie zum Sirup und versetzt sie kochend mit 3—4 Vol. Alkohol. Der Niederschlag wird rasch abgetrennt. Die nach Zusatz von Äther zu dem erkalteten Filtrate nach einiger Zeit sich ausscheidenden Kristalle reinigt man durch Entfärbung und Umkristallisieren. Mit den Kristallen stellt man die S. 391 erwähnten Proben an. Nachweis des Inosits.

Acetonkörper (Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure). Diese Stoffe,

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47**.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **29**.
3) Handb. d. physiol. u. pathol. chem. Analyse, 6. Aufl., S. 196.

über deren Auftreten im Harne und Entstehung im Organismus zahlreiche Untersuchungen vorliegen, kommen im Harne besonders bei Diabetes mellitus, aber auch bei vielen anderen Krankheitszuständen vor [1]). Das Aceton ist nach v. JAKSCH und anderen ein normaler, wenn auch nur in sehr kleiner Menge (etwa 0,01 g pro Tag) vorkommender Harnbestandteil.

Acetonkörper.

Hinsichtlich des Ursprunges dieser Stoffe betrachtete man es früher als ziemlich sicher, dass derselbe wesentlich in einem vermehrten Eiweisszerfalle zu suchen sei. Als einen der verschiedenen Gründe hierfür betrachtete man das starke Ansteigen der Aceton- und Acetessigsäureausscheidung während der Inanition (v. JAKSCH, FR. MÜLLER)[2]). Im guten Einklange mit dieser Anschauung stand auch das Vorkommen einer reichlich vermehrten Ausscheidung von Aceton- und Acetessigsäure besonders in solchen Krankheiten, wie Fieber, Diabetes, Digestionsstörungen, Geisteskrankheiten mit Abstinenz, Kachexien, in welchen man eine reichlichere Einschmelzung des Körpereiweisses anzunehmen hatte. Für eine Entstehung der Acetonkörper aus Eiweiss könnte ferner der Umstand ins Feld geführt werden, dass man tatsächlich Aceton als Oxydationsprodukt aus Leim und Eiweiss erhalten hat (BLUMENTHAL und NEUBERG, ORGLER)[3]). Auf der anderen Seite spricht aber gegen eine solche Abstammung, dass, nach WEINTRAUD und PALMA, der namentlich von WRIGHT behauptete Parallelism zwischen Aceton- und Stickstoffausscheidung beim Diabetiker nicht besteht und dass überhaupt beim Menschen keine bestimmte Beziehung zwischen beiden Grössen sich vorfindet. Die Acetonausscheidung wächst nämlich beim Menschen nicht stetig mit steigenden Eiweissmengen, und die Erhöhung der letzteren über ein mittleres Mass hinaus setzt die Acetonausscheidung herab (ROSENFELD, HIRSCHFELD, FR. VOIT)[4]). Nunmehr neigt man auch immermehr zu der Ansicht, dass nicht das Eiweiss sondern das Fett, wenn nicht die einzige, jedenfalls die wichtigste Quelle der Acetonkörper ist.

Entstehung aus Eiweiss.

Man ist allgemein darüber einig, dass beim Menschen die Kohlehydrate einen entschiedenen Einfluss auf die Ausscheidung der Acetonkörper ausüben, indem nämlich Ausschluss derselben aus der Kost oder wesentliche Verminderung ihrer Menge die Acetonkörperausscheidung steigert, während umgekehrt reichliche Zufuhr von Kohlehydraten dieselbe stark herabsetzen oder sogar zum Verschwinden bringen kann. Die gesteigerte Acetonausscheidung bei Kohle-

1) Bezüglich der umfangreichen älteren Literatur über Acetonkörper wird auf v. NOORDEN, Lehrb. der Pathol. des Stoffwechsels, Berlin 1893 und HUPPERT-NEUBAUER, Harnanalyse 10. Aufl., hingewiesen.

2) v. JAKSCH, Über Acetonurie u. Diaceturie, Berlin 1885; FR. MÜLLER, Ber. über die Ergebnisse des an CETTI ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr. 1887.

3) BLUMENTHAL u. NEUBERG, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ORGLER, HOFMEISTERS Beitr. **1**.

4) HIRSCHFELD, Zeitschr. f. klin. Med. 28; GEELMUYDEN, vergl. MALYS Jahresber. **26** und Zeitschr. f. physiol. Chem. **23** u. **26**; WEINTRAUD, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **34**; PALMA, Zeitschr. f. Heilkunde **15**; WRIGHT, MALYS Jahresber. **21**; ROSENFELD, Zentralbl. f. innere Med. **16**; VOIT, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **66**.

hydratmangel tritt auch bei Gesunden bei fettreicher Kost und sonst genügender Kalorienzufuhr auf (alimentäre Acetonurie); und wenn man eine Entstehung der Acetonkörper aus Eiweiss nicht annehmen will, muss man also eine solche aus Fett annehmen. Zu gunsten einer solchen Annahme sprechen auch gewisse Fälle von Diabetes mit starker Acetonkörperausscheidung (β-Oxybuttersäure), wo, unter der Annahme einer Entstehung von Acetonkörpern aus Eiweiss, die umgesetzte Eiweissmenge zu klein war, um die Menge der Acetonkörper zu decken (MAGNUS-LEVY). Einige Forscher (GEELMUYDEN, SCHWARZ, WALDVOGEL)[1]) haben auch eine Vermehrung der Acetonurie durch Aufnahme von Nahrungsfett beobachtet.

Beziehung der Kohlehydrate und des Fettes zur Acetonkörperausscheidung.

Dass das Fett in Beziehung zu der Acetonkörperbildung steht und zum Teil auch wahrscheinlich als Quelle derselben dienen kann, lässt sich also nicht in Abrede stellen. Dass das Fett die einzige oder die wichtigste Quelle der Acetonkörper sein sollte, ist dagegen noch nicht bewiesen. Sicher ist aber, dass beim Menschen unzureichende Zufuhr oder Ausnutzung von Kohlehydraten zu Acetonkörperausscheidung in höherem oder geringerem Grade führen kann, und derartige Verhältnisse kommen auch sowohl im Diabetes wie beim Hungern und in den obengenannten Krankheitszuständen zur Geltung.

Acetonkörperbildung.

Bei Beurteilung der Frage nach dem Ursprunge der Acetonkörper darf man übrigens nicht aus dem Gesicht lassen, dass die Verhältnisse wesentlich anders beim Menschen als beim Fleischfresser liegen (GEELMUYDEN, FR. VOIT). Beim Hunde nimmt nämlich die Acetonausscheidung im Hunger nicht zu, sondern ab; sie wird mit steigenden Fleischmengen vermehrt, geht der Stickstoffausscheidung parallel und wird durch Kohlehydratzufuhr nicht vermindert (FR. VOIT).

Aceton, C_3H_6O, Dimethylketon $= CO\langle^{CH_3}_{CH_3}$, kommt, wie oben gesagt, in sehr kleiner Menge im normalen Harne vor. Im Diabetes kann es sowohl dem Harne wie der Exspirationsluft einen Geruch nach Äpfeln oder Obst erteilen.

Aceton.

Abgesehen von der alimentären, von der Nahrung abhängigen Acetonurie, kommt eine vermehrte Ausscheidung von Aceton, wie schon oben gesagt, in vielen Krankheiten, wie auch nach nervösen Läsionen, gewissen Vergiftungen und ausserdem nach Eingabe von Phlorhizin oder Exstirpation des Pankreas (v. MERING und MINKOWSKI, AZÉMAR)[2]) vor.

Aceton ist eine dünnflüssige, wasserhelle, bei 56,3° C siedende, angenehm nach Obst riechende Flüssigkeit. Sie ist leichter als Wasser, mit welchem, wie

1) MAGNUS LEVY, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42; GEELMUYDEN l. c. und Norsk Magazin for Lægevidenskaben 1900; SCHWARZ, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903; WALDVOGEL, Zentralbl. f. inner. Med. 20.

2) AZÉMAR, Acétonurie expérimentale, Travaux de physiologie 1898 (laboratoire de M. le professeur E. HÉDON, Montpellier).

Aceton.

auch mit Alkohol und Äther, sie in allen Verhältnissen sich mischt. Die wichtigsten Acetonreaktionen sind folgende.

Die Jodoformprobe nach LIEBEN. Wenn man eine wässerige Lösung von Aceton mit Alkali und darauf mit etwas Jod-Jodkaliumlösung versetzt und gelinde erwärmt, so entsteht ein gelber Niederschlag von Jodoform, welcher an dem Geruche und dem Aussehen der Kriställchen (sechsseitige Täfelchen oder Sternchen) bei der mikroskopischen Untersuchung zu erkennen ist. Diese Reaktion ist zwar sehr empfindlich, aber für das Aceton nicht charakteristisch. Die GUNNINGsche *Modifikation der Jodoformprobe* besteht darin, dass man statt der Jod-Jodkaliumlösung und des Alkalihydrates eine alkoholische Jodlösung und Ammoniak verwendet. Es tritt in diesem Falle neben Jodoform ein schwarzer Niederschlag von Jodstickstoff auf, welcher jedoch beim Stehen der Probe allmählich verschwindet, wobei das Jodoform sichtbar wird. Diese Modifikation hat den Vorzug, dass sie mit Alkohol oder Aldehyd kein Jodoform liefert. Dagegen ist sie etwas weniger empfindlich, zeigt jedoch noch 0,01 mg Aceton in 1 ccm an.

Die Jodoformprobe.

Die *Quecksilberoxydprobe* nach REYNOLD gründet sich auf der Fähigkeit des Acetons, frisch gefälltes HgO zu lösen. Man fällt eine Quecksilberchloridlösung mit alkoholischer Kalilauge, setzt die auf Aceton zu prüfende Flüssigkeit zu, schüttelt tüchtig und filtriert. Bei Gegenwart von Aceton enthält das Filtrat Quecksilber, welches mit Schwefelammonium nachgewiesen werden kann. Diese Probe hat etwa dieselbe Empfindlichkeit wie die GUNNINGsche Probe; Aldehyd löst aber ebenfalls beträchtliche Mengen Quecksilberoxyd.

Die Reynoldsche Probe.

Die *Nitroprussidnatriumprobe* nach LEGAL. Versetzt man eine Acetonlösung mit einigen Tropfen frisch bereiteter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Kali- oder Natronlauge, so färbt sich die Flüssigkeit rubinrot. Das Kreatinin gibt dieselbe Farbe; wenn man aber mit Essigsäure übersättigt, so wird die Farbe bei Gegenwart von Aceton karminrot oder purpurrot, bei Gegenwart von Kreatinin dagegen zunächst gelb und dann allmählich grün und blau. Parakresol gibt bei dieser Probe eine rotgelbe Farbe, die beim Ansäuern mit Essigsäure hellrosa wird und also nicht mit Aceton verwechselt werden kann. Stellt man die Probe mit Ammoniak statt mit Alkalilauge an (LE NOBEL), so gelingt sie ebenfalls mit Aceton, nicht aber mit Aldehyd.

Die Nitroprussidnatriumprobe.

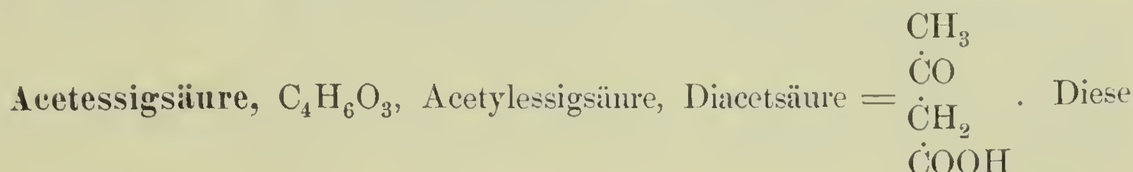
Die *Indigoprobe* nach PENZOLDT beruht darauf, dass Orthonitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung mit dem Aceton Indigo gibt. Eine warm gesättigte und darauf erkaltete Lösung von dem Aldehyde versetzt man mit der auf Aceton zu prüfenden Flüssigkeit und darauf mit Natronlauge. Die Flüssigkeit wird bei Gegenwart von Aceton erst gelb, dann grün und scheidet endlich Indigo ab, welcher beim Schütteln der Probe mit Chloroform von diesem mit blauer Farbe gelöst wird. Mittelst dieser Probe können 1,6 mg Aceton nachgewiesen werden.

Indigoprobe.

Die Reaktion von BÉLA v. BITTÓ[1]) basiert darauf, dass eine durch Zusatz von Kalium-

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. 269.

hydroxyd alkalisch gemachte Lösung von Metadinitrobenzol von Aceton violettrot und nach Zusatz einer organischen Säure oder Metaphosphorsäure kirschrot wird. Aldehyd gibt eine ähnliche violettrote Farbe, die nach Säurezusatz gelbrot wird. Kreatinin gibt die Reaktion nicht. Reaktion von Béla.



Acetessigsäure, $C_4H_6O_3$, Acetylessigsäure, Diacetsäure = $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$. Diese Säure ist nicht als physiologischer Harnbestandteil beobachtet worden. Sie kommt überhaupt unter denselben Verhältnissen wie das Aceton im Harne vor. Wie das Aceton tritt diese Säure häufig bei Kindern, namentlich bei hohem Fieber, akuten Exanthemen und dergl. auf. Die Acetessigsäure zerfällt leicht und liefert dabei Aceton. Nach Araki[1]) entsteht sie wahrscheinlich als Zwischenstufe bei der Oxydation der β-Oxybuttersäure im Organismus. Es stehen also die drei im Harne auftretenden Stoffe, Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure in naher Beziehung zueinander. Acetessigsäure.

Diese Säure ist eine farblose, stark saure Flüssigkeit, welche sich mit Wasser, Alkohol und Äther in allen Verhältnissen mischt. Beim Erhitzen, wie beim Sieden mit Wasser und besonders mit Säuren, zerfällt sie in Kohlensäure und Aceton und gibt deshalb die obengenannten Acetonreaktionen. Von dem Aceton unterscheidet sie sich dadurch, dass sie mit verdünnter Eisenchloridlösung eine violettrote oder braunrote Farbe annimmt. Zum Nachweis der Säure dienen folgende Reaktionen, welche direkt mit dem Harne ausgeführt werden können. Acetessigsäure.

Die *Reaktion* von Gerhardt. Man versetzt 10—15 ccm Harn mit Eisenchloridlösung so lange, als er noch einen Niederschlag gibt, filtriert vom Eisenphosphatniederschlage ab und fügt noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegenwart der Säure wird die Farbe bordeauxrot. Die Farbe verblasst jedoch bei Zimmertemperatur innerhalb 24 Stunden, schneller beim Sieden (Unterschied von Salicylsäure, Phenol, Rhodanwasserstoff). Wird eine andere Portion des Harnes bei schwachsaurer Reaktion stark gekocht, wobei die Acetessigsäure zersetzt wird, so gibt diese Portion nach dem Erkalten die Reaktion nicht. Gerhardts Reaktion.

Reaktion von Arnold und Lipliawsky. 6 ccm einer Lösung, welche in 100 ccm 1 g p-Amidoacetophenon und 2 ccm konzentrierte Salzsäure enthält, werden mit 3 ccm einer 1-prozentigen Kaliumnitritlösung gemischt und zu dem gleichen Volumen Harn gesetzt. Man fügt nun einen Tropfen konzentrierten Ammoniaks hinzu und schüttelt stark. Es entsteht eine ziegelrote Färbung. Von diesem Gemenge nimmt man darauf 10 Tropfen bis 2 ccm (je nach dem Gehalte des Harnes an Acetessigsäure), setzt 15—20 ccm Salzsäure vom spez. Gew. 1,19, 3 ccm Chloroform und 2—4 Tropfen Eisenchloridlösung hinzu und mischt langsam ohne Schütteln. Das Chloroform wird bei Anwesenheit von Acetessigsäure violett bis blau gefärbt (sonst nur gelblich oder schwach rötlich). Diese Reaktion ist viel empfindlicher als die vorige und zeigt Reaktion von Arnold

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

noch 0,04 p. m. Acetessigsäure an. Grössere Mengen Aceton (nicht aber die im Harne in Betracht kommenden) sollen nach ALLARD[1]) diese Reaktion geben.

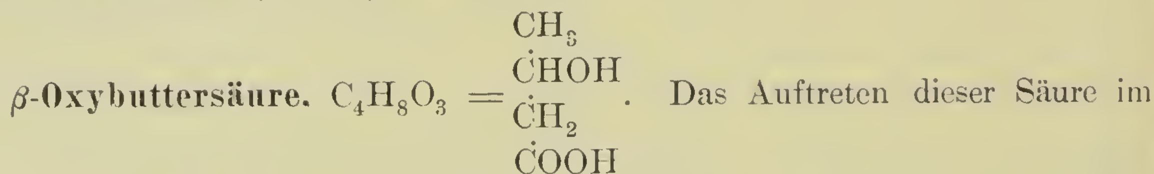
Nachweis von Aceton und Acetessigsäure im Harne. Der Prüfung auf Aceton muss eine Prüfung auf Acetessigsäure vorangehen, und da diese Säure allmählich beim Stehen des Harnes zersetzt wird, so muss der Harn möglichst frisch untersucht werden. Bei Gegenwart von Acetessigsäure gibt der Harn die obengenannten zwei Reaktionen. Zur Prüfung auf Aceton bei Gegenwart von Acetessigsäure macht man den Harn erst schwach alkalisch und schüttelt ihn dann behutsam in einem Scheidetrichter mit alkohol- und acetonfreiem Äther. Den abgehobenen Äther schüttelt man darnach mit etwas Wasser, welches das Aceton aufnimmt, und prüft dann das Wasser.

Nachweis im Harn.

Bei Abwesenheit von Acetessigsäure kann man direkt auf Aceton prüfen. Dies kann bisweilen im Harne direkt mit der Probe von PENZOLDT geschehen. Diese Untersuchung, welche eigentlich nur zur vorläufigen Orientierung dient, gelingt jedoch nur, wenn der Harn ziemlich viel Aceton enthält. Behufs sicheren Nachweises destilliert man unter guter Kühlung mindestens 250 ccm des mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Harnes. Das meiste Aceton ist in den ersten 10—20 ccm Destillat enthalten. Noch sicherer ist es, eine grosse Harnmenge zu destillieren, bis etwa 1/10 übergegangen ist, das Destillat mit Salzsäure anzusäuern, von neuem zu destillieren und dies mehrmals zu wiederholen, wobei immer nur der zuerst übergehende Teil aufgesammelt wird. Das letzte Destillat wird zu den obigen Reaktionen verwendet[2]).

Quantitative Bestimmung.

Die quantitative Bestimmung des Acetons im Harne geschieht stets in der Weise, dass man es zuerst in Jodoform überführt. Der Harn wird mit Essigsäure angesäuert (nach HUPPERT mit 1—2 ccm Essigsäure von 50 p. c. auf je 100 ccm Harn) und destilliert. In dem Destillate ist es am besten, nach dem Verfahren von MESSINGER und HUPPERT die Acetonmenge aus der zur Bildung des Jodoforms verbrauchten Jodmenge titrimetrisch zu bestimmen. Hinsichtlich dieser Methode und ihrer Ausführung wird auf das Buch von HUPPERT-NEUBAUER (S. 760) verwiesen[3]).



β-Oxybuttersäure. $C_4H_8O_3 = CH_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot COOH$. Das Auftreten dieser Säure im Harne ist zuerst von MINKOWSKI, KÜLZ und STADELMANN[4]) sicher nachgewiesen worden. Die Säure kommt vor allem in schweren Fällen von Diabetes vor, wo sie der in grösster Menge vorkommende Acetonkörper sein kann (MAGNUS-LEVY, GEELMUYDEN). Sie ist aber auch bei Scharlach und Masern, bei Skorbut und bei abstinierenden Geisteskranken beobachtet worden. Sie scheint regelmässig von Acetessigsäure begleitet zu sein.

Oxybuttersäure.

Die β-Oxybuttersäure stellt gewöhnlich einen geruchlosen Sirup dar, kann aber auch in Kristallen erhalten werden. Sie ist leicht löslich in Wasser,

1) ARNOLD, Wien. klin. Wochenschr. 1899 und Zentralbl. f. innere Med. 1900; LIPLIAWSKY, Deutsch. med. Wochenschr. 1901; ALLARD, Berl. klin. Wochenschr. 1901.

2) Vergl. ferner SALKOWSKI, PFLÜGERS Arch. **56**.

3) Vergl. auch GEELMUYDEN, Zeitschr. f. anal. Chem. **35**.

4) MINKOWSKI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **18** u. **19**; STADELMANN, ebenda **17**; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie **20** u. **23**.

Alkohol und Äther. Sie ist linksdrehend; $(\alpha)D = -24{,}12^0$ für Lösungen von 1—11 p. c., und sie wirkt also auf die Bestimmung des Zuckers durch Polarisation störend ein. Die Säure wird weder von Bleiessig noch von ammoniakalischem Bleiessig gefällt und sie vergärt nicht. Beim Sieden mit Wasser, besonders bei Gegenwart von einer Mineralsäure, zersetzt sich die Säure in die bei 71 bis 72° C schmelzende α-Krotonsäure und Wasser: $CH_3.CH(OH).CH_2.COOH = H_2O + CH_3.CH:CH.COOH$. Bei der Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Aceton. Eigenschaften.

Nachweis der β-Oxybuttersäure im Harne. Ist ein mit Hefe vergorener Harn noch levogyr, so ist das Vorkommen von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Zur weiteren Prüfung kann man nach Külz den vergorenen Harn zum Sirup verdunsten und nach Zusatz von dem gleichen Volumen konzentrierter Schwefelsäure direkt ohne Kühlung destillieren. Es wird hierbei α-Krotonsäure gebildet, welche überdestilliert, und nach starkem Abkühlen des in einem Reagensrohre aufgefangenen Destillates, in Kristallen mit dem Schmelzpunkte + 72° C sich absetzen kann. Erhält man keine Kristalle, so schüttelt man das Destillat mit Äther und prüft den Schmelzpunkt des nach Verdunsten des Äthers erhaltenen, mit Wasser gewaschenen Rückstandes. Bezüglich der Methode von Minkowski, die Säure als Silbersalz zu isolieren, wird auf Archiv für exp. Path. und Pharm. Bd. 18, S. 35, oder Fresenii, Zeitschr. Bd. 24, S. 153, verwiesen. Nachweis.

Die quantitative Bestimmung geschieht nach Bergell [1]) in folgender Weise. 100—300 ccm des zuckerfreien, bezw. vergorenen Harnes werden mit Natriumkarbonat schwach alkalisch gemacht und zum Sirup konzentriert. Der letztere wird nach dem Erkalten mit sirupförmiger Phosphorsäure (unter Abkühlung), wasserfreiem Kupfersulfat (20—30 g) und feinem Sand verrieben und die trockene Masse im Extraktionsapparate mit wasserfreiem Äther vollständig erschöpft. Der Rückstand nach dem Verdunsten des Äthers wird in Wasser gelöst, wenn nötig mit Tierkohle entfärbt, polarisiert, und aus der Drehung die Menge der Säure berechnet. Andere Methoden rühren von Darmstädter, Boekelman und Bouma [2]) her. Quantitative Bestimmung.

Die *Harnprobe* Ehrlichs [3]). Von einer Lösung, welche im Liter 50 ccm Salzsäure und 1 g Sulfanilsäure enthält, mischt man 250 ccm mit 5 ccm einer ½ p. c. igen Lösung von Natriumnitrit (wobei also nur wenig des wirksamen Stoffes, des Sulfodiazobenzols, gebildet wird). Bei der Ausführung der Probe versetzt man den Harn mit dem gleichen Volumen dieser Mischung und übersättigt darauf mit Ammoniak. Normaler Harn wird hierbei gelb oder nach Zusatz von Ammoniak orange (aromatische Oxysäuren können zuweilen nach einiger Zeit rote Azokörper geben, welche die oberste Schicht des Phosphatsedimentes färben). In pathologischen Harnen tritt dagegen bisweilen (und dies ist die charakteristische Diazoreaktion) primäre Gelbfärbung mit exquisiter, sekundärer Rotfärbung bei Ammoniakzusatz und Rotfärbung des Schaumes auf. Die oberste Schicht des Sedimentes wird dann grünlich. Der Stoff, welcher diese Reaktion gibt, ist unbekannt, er soll aber besonders in dem Harne Typhuskranker vorkommen (Ehrlich). Über die Bedeutung dieser Reaktion sind jedoch die Ansichten sehr geteilt. Von Interesse ist es dass, wie oben (S. 530) bemerkt, die Oxyproteinsäure diese Reaktion gibt. Die Ehrlichsche Harnprobe.

Eine andere Harnprobe Ehrlichs besteht darin, dass, wenn man eine salzsäurehaltige, 2 prozentige Lösung von Dimethylamidobenzaldehyd in geringer Menge zu dem Harne setzt, normaler Harn schwach rot, gewisse pathologische Harne aber kirschrot gefärbt

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**.
2) Darmstaedter, ebenda **37**; Boekelman u. Bouma, vergl. Malys Jahresber. **31**.
3) Ehrlich, Zeitschr. f. klin. Med. **5**. Vergl. auch Clemens, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **63** (Literatur).

werden. Diese Reaktion, deren Ursache unbekannt ist[1]), hat noch keine praktische Bedeutung gewonnen.

Rosenbachs Harnprobe.

Die sogen. ROSENBACHsche Harnprobe, bei welcher der Harn beim Sieden unter Zusatz Tropfen um Tropfen von Salpetersäure burgunderrot wird und beim Schütteln einen blauroten Schaum zeigt, beruht auf der Entstehung von Indigosubstanzen, besonders Indigrot[2]).

Chylurie und Lipurie.

Fett im Harne. *Chylurie* nennt man die Absonderung eines Harnes, welcher durch sein Aussehen und seinen Fettreichtum dem Chylus ähnlich ist. Er enthält ausserdem regelmässig Eiweiss, oft auch Fibrin. Die Chylurie kommt am häufigsten in den Tropenländern vor. *Lipurie*, d. h. die Ausscheidung von Fett mit dem Harne, kann teils mit teils ohne Albuminurie bei anscheinend gesunden Personen, bei Schwangeren und ferner bei gewissen Krankheiten, wie bei Diabetes, Phosphorvergiftung und Fettentartung der Nieren vorkommen.

Das Fett erkennt man gewöhnlich leicht mit dem Mikroskope. Man kann es auch mit Äther ausschütteln, und unter allen Umständen kann man es durch Eindampfen des Harnes zur Trockne und Extraktion des Rückstandes mit Äther nachweisen.

Cholesterin ist auch mitunter bei Chylurie und in einigen anderen Fällen im Harne gefunden worden.

Leucin und Tyrosin.

Leucin und Tyrosin. Diese Stoffe sind im Harne besonders bei akuter gelber Leberatrophie, bei akuter Phosphorvergiftung, schwerem Typhus und schweren Pocken gefunden worden.

Nachweis von Leucin und Tyrosin. Das als Sediment vorkommende Tyrosin kann mit dem Mikroskope erkannt werden; zum sicheren Nachweis ist jedoch das Umkristallisieren desselben aus Ammoniak oder ammoniakhaltigem Alkohol notwendig.

Nachweis des Leucins u. Tyrosins.

Zum Nachweis der beiden Stoffe, wenn sie im Harne in Lösung vorkommen, verfährt man auf folgende Weise. Den eiweissfreien Harn fällt man mit basischem Bleiacetat, entbleit das Filtrat mit Schwefelwasserstoff und konzentriert möglichst stark. Den Rückstand zieht man zur Entfernung des Harnstoffes mit kleinen Mengen absoluten Alkohols aus. Das Ungelöste kocht man mit schwächerem, ammoniakalischem Alkohol aus, filtriert, dampft das Filtrat auf ein kleines Volumen ein und lässt zur Kristallisation stehen. Werden hierbei keine Tyrosinkristalle erhalten, so verdünnt man mit Wasser, fällt noch einmal mit Bleiessig und verfährt dann wie oben. Scheiden sich zuletzt Tyrosinkristalle ab, so werden sie abfiltriert und das Filtrat zur Gewinnung von Leucinkristallen noch weiter konzentriert.

stinurie.

Cystin (vergl. S. 74). Im normalen Harne soll nach BAUMANN und GOLDMANN[3]) eine dem Cystin ähnliche Substanz in sehr kleiner Menge sich vorfinden. In grösseren Mengen kommt diese Substanz im Hundeharn nach Vergiftung mit Phosphor vor. Das Cystin selbst ist dagegen mit Sicherheit nur, und zwar sehr selten, in Harnkonkrementen und im pathologischen Harne, aus welchem es als Sediment sich ausscheiden kann, gefunden worden. Die Cystinurie kommt öfter bei Männern als bei Weibern vor. In dem Harne bei Cystinurie haben BAUMANN und UDRANSZKY die zwei Diamine, das Kadaverin (Pentamethylendiamin) und das Putrescin (Tetramethylendiamin), welche bei der Eiweissfäulnis entstehen, gefunden. Dieselben Diamine fanden sie bei der Cystinurie in dem Darminhalte, während Diamine in demselben unter normalen Verhältnissen nicht vorkommen. Die Verfasser nehmen deshalb an, dass zwischen der Diaminbildung im Darme durch eine eigentümliche Fäulnis bei der Cystin-

1) Vergl. PRÖSCHER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **31** und CLEMENS, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71**.

2) Vergl. ROSIN in VIRCHOWS Arch. **123**.

3) BAUMANN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 8. Hinsichtlich der Literatur über Cystin vergl. man BRENZINGER, ebenda **16**; BAUMANN u. GOLDMANN, ebenda **12**; B. u. UDRÁNSKY, ebenda **13**; STADTHAGEN u. BRIEGER, Berl. klin. Wochenschr. 1889; CAMMIDGE u. GARROD, Journ. of Pathol. u. Bacteriol. 1900 (Literatur über Diamine im Harne u. Fäces).

urie und dieser letzteren selbst vielleicht ein gewisser Zusammenhang bestehe. Fälle von Cystinurie mit — aber auch ohne — Diaminen im Harne sind später auch von anderen Forschern mitgeteilt worden. Nur selten werden hierbei Diamine sowohl im Harne wie in den Fäces gefunden, was vielleicht daher rührt, dass die Diamine, wie in dem Falle von CAMMIDGE und GARROD[1]), nur zeitweise in den Fäces vorkommen. Die Eigenschaften und Reaktionen des Cystins sind schon in einem vorigen Kapitel (S. 75) abgehandelt worden.

Aus Cystinsteinen stellt man das Cystin leicht dar durch Lösung in Alkalikarbonat, Ausfällung mit Essigsäure und Wiederauflösung in Ammoniak. Bei der spontanen Verdunstung des letzteren scheidet sich das Cystin kristallinisch aus. Das im Harne gelöste Cystin weist man bei Abwesenheit von Eiweiss und Schwefelwasserstoff durch Sieden mit Alkali und Prüfung mit Bleisalz oder Nitroprussidnatrium nach. Zur Isolierung des im Harne gelösten Cystins säuert man den Harn mit Essigsäure stark an. Den nach 24 Stunden gesammelten, cystinhaltigen Niederschlag digeriert man mit Salzsäure, von welcher Cystin und Calciumoxalat, nicht aber die Harnsäure, gelöst werden. Man filtriert, übersättigt das Filtrat mit Ammoniumkarbonat und behandelt den Niederschlag mit Ammoniak, welches das Cystin löst, das Calciumoxalat dagegen ungelöst hinterlässt. Man filtriert wiederum und fällt mit Essigsäure. Das gefällte Cystin erkennt man mit dem Mikroskope und an den obengenannten Reaktionen. Als Sediment erkennt man das Cystin mit dem Mikroskope. Man muss es jedoch durch Auflösung in Ammoniak und Ausfällung mit Essigsäure reinigen und näher untersuchen. Spuren von gelöstem Cystin kann man durch Darstellung von Benzoylcystin nach BAUMANN und GOLDMANN isolieren.

Darstellung und Nachweis des Cystins.

VII. Harnsedimente und Harnkonkremente.

Als Harnsediment bezeichnet man den mehr oder weniger reichlichen Bodensatz, welchen der gelassene Harn nach und nach absetzt. Dieser Bodensatz kann teils organisierte und teils nicht organisierte Bestandteile enthalten. Die ersteren, welche Zellen verschiedener Art, Hefepilze, Bakterien, Spermatozoen, Harnzylinder u. dergl. sind, müssen Gegenstand der mikroskopischen Untersuchung werden, und die folgende Darstellung kann also nur auf die nicht organisierten Sedimente sich beziehen.

Harnsedimente.

Wie schon oben (S. 469) erwähnt, kann der Harn gesunder Individuen zuweilen schon beim Harnlassen von Phosphaten trübe sein oder nach einiger Zeit durch ausgeschiedene Urate (Sedimentum lateritium) trübe werden. In der Regel ist der eben gelassene Harn klar und nach dem Erkalten zeigt er nur ein leichtes Wölkchen (Nubecula), welches aus Harnmukoid, einzelnen Epithelzellen, Schleimkörperchen und Uratkörnchen besteht. Lässt man den sauren Harn stehen, so kann er jedoch nach und nach verändert werden; er wird dunkler und setzt ein aus Harnsäure oder harnsauren Salzen und bisweilen auch aus

1) Vergl. Fussnote 3, S. 588.

Saure Harngärung. Calciumoxalatkristallen bestehendes Sediment ab, in welchem auch Hefepilze und Bakterien zuweilen zu sehen sind. Als Ursache dieser Veränderung, welche von früheren Forschern „saure Harngärung" genannt wurde, betrachtet man allgemein eine Umsetzung des zweifach sauren Alkaliphosphates mit den Uraten des Harnes. Hierbei entsteht einfach saures Phosphat und je nach Umständen saure Urate oder freie Harnsäure oder ein Gemenge von beiden [1]).

Früher oder später, bisweilen erst nach mehreren Wochen, verändert sich jedoch die Reaktion des ursprünglich sauren Harnes; sie wird neutral oder alkalisch. Der Harn ist nun in die „alkalische Gärung" übergegangen, welche darin besteht, dass der Harnstoff durch niedere Organismen, den Micrococcus ureae, das Bacterium ureae und auch andere Bakterien in Kohlensäure und Ammoniak zersetzt wird. Aus dem Micrococcus ureae hat MUSCULUS [2]) ein in Wasser lösliches, Harnstoff spaltendes Enzym isolieren können. Während der alkalischen Gärung können auch flüchtige Fettsäuren, besonders Essigsäure, hauptsächlich durch eine Gärung der Kohlehydrate des Harnes entstehen (SALKOWSKI) [3]). Eine Gärung, durch welche Salpetersäure zu salpetriger Säure reduziert wird, und eine andere, bei welcher Schwefelwasserstoff entsteht, kommen auch bisweilen vor.

Alkalische Gärung.

Ist die alkalische Gärung nur so weit vorgeschritten, dass die Reaktion neutral geworden ist, so findet man in dem Sedimente oft Reste von Harnsäurekristallen, bisweilen mit prismatischen Kristallen von Alkaliurat besetzt, dunkelgefärbte Kügelchen von Ammoniumurat, oft auch Calciumoxalatkristalle und zuweilen auch kristallisiertes Calciumphosphat. Besonders charakteristisch für die alkalische Gärung sind Kristalle von Ammoniummagnesiumphosphat (Trippelphosphat) und die Ammoniumuratkügelchen. Bei der alkalischen Gärung wird der Harn blasser und oft mit einer dünnen Haut überzogen, welche amorphes Calciumphosphat mit glitzernden Trippelphosphatkristallen und zahllose Mikroorganismen enthält.

Die alkalische Harngärung.

Nicht organisierte Sedimente.

Harnsäure. Die Harnsäure kommt im sauren Harne als gefärbte Kristalle vor, welche teils an ihrer Form und teils an ihrer Eigenschaft, die Murexidprobe zu geben, erkenntlich sind. Beim Erwärmen des Harnes werden sie nicht gelöst. Bei Zusatz von Alkalilauge zu dem Sedimente lösen sich die Kristalle dagegen, und wenn man einen Tropfen dieser Lösung auf dem Objektglase mit Salzsäure versetzt, so erhält man die mit dem Mikroskope leicht zu erkennenden kleinen Harnsäurekristalle.

Harnsäure

Saure Urate. Dieses, nur im sauren oder neutralen Harne vorkommende Sediment ist amorph, lehmgelb, ziegelrot, rosafarbig oder braunrot. Von anderen

1) Vergl. HUPPERT-NEUBAUER, 10. Aufl. und A. RITTER, Zeitschr. f. Biologie **35**.
2) MUSCULUS, PFLÜGERS Arch. **12**.
3) SALKOWSKI, Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.

Sedimenten unterscheidet es sich dadurch, dass es beim Erwärmen des Harnes sich löst. Es gibt die Murexidprobe und scheidet nach Zusatz von Salzsäure mikroskopisch kleine Harnsäurekristalle ab. Kristallisiertes Alkaliurat kommt selten im Harne vor und in der Regel nur in solchem, welcher infolge der alkalischen Gärung neutral, aber noch nicht alkalisch geworden ist. Die Kristalle sind denen des neutralen Calciumphosphates ziemlich ähnlich, werden aber von Essigsäure nicht gelöst, sondern geben damit eine Trübung von kleinen Harnsäurekristallen. Urate.

Ammoniumurat kann zwar bei neutraler Reaktion, bei der alkalischen Gärung eines vorher stark sauren Harnes, in dem Sedimente vorkommen, ist aber eigentlich nur für den ammoniakalisch reagierenden Harn charakteristisch. Das Sediment besteht aus gelb- oder braungefärbten, runden, häufig mit stachelförmigen Prismen besetzten und infolge hiervon stechapfelähnlichen, ziemlich grossen Kugeln. Es gibt die Murexidprobe. Von Alkalien wird es unter Ammoniakentwickelung gelöst und nach Zusatz von Salzsäure scheiden sich aus der Lösung Harnsäurekristalle ab. Ammoniumurat.

Calciumoxalat kommt als Sediment am häufigsten als kleine, glänzende, stark lichtbrechende Quadratoktaeder vor, welche bei mikroskopischer Besichtigung an die Form eines Briefkouvertes erinnern. Die Kristalle können wohl nur mit kleinen, nicht völlig ausgebildeten Kristallen von Ammoniummagnesiumphosphat verwechselt werden. Von diesen unterscheiden sie sich jedoch leicht durch Unlöslichkeit in Essigsäure. Das Oxalat kann auch als platte, ovale oder fast kreisrunde Scheiben mit zentraler Grube vorkommen, welche, von der Seite gesehen, sanduhrförmig sind. Oxalsaurer Kalk kann als Sediment in saurem sowohl wie in neutralem oder alkalischem Harne vorkommen. Die Menge des im Harne als Sediment sich ausscheidenden Calciumoxalates hängt nicht nur von dem Gehalte des Harnes an diesem Salz, sondern auch von dem Säuregrade desselben ab. Das Lösungsmittel des Oxalates im Harne scheint das zweifach saure Alkaliphosphat zu sein, und mit einem grösseren Gehalte an solchem Salz kann auch mehr Oxalat in Lösung gehalten werden. Wenn, wie oben (S. 590) erwähnt, beim Stehen des Harnes aus dem zweifach sauren einfach saures Phosphat gebildet wird, kann demnach ein entsprechender Teil des Oxalates als Sediment sich ausscheiden. Calciumoxalat.

Calciumkarbonat kann in reichlicher Menge als Sediment im Harne der Pflanzenfresser auftreten. Im Harne des Menschen kommt es als Sediment nur in geringer Menge vor, und zwar nur im alkalisch reagierenden Harne. Es hat entweder fast dasselbe Aussehen wie das amorphe Calciumoxalat oder es kommt in etwas grösseren, konzentrisch gestreiften Kugeln vor. Es löst sich, zum Unterschied von dem oxalsauren Kalk, in Essigsäure unter Gasentwickelung. Es ist nicht gelb oder braungefärbt wie das Ammoniumurat und gibt nicht die Murexidprobe. Calciumkarbonat.

Calciumsulfat kommt sehr selten als Sediment in stark saurem Harne vor. Es tritt in langen, dünnen, farblosen Nadeln oder meist zu Drusen vereinigten, schief abgeschnittenen Tafeln auf.

Calciumphosphat. Das nur im alkalischen Harne sich vorfindende Calciumtriphosphat, $Ca_3(PO_4)_2$, ist stets amorph und kommt teils als ein farbloses, sehr feines Pulver und teils als eine aus sehr feinen Körnchen bestehende Haut vor. Von amorphen Uraten unterscheidet es sich dadurch, dass es ungefärbt ist, in Essigsäure sich löst, beim Erwärmen des Harnes aber ungelöst bleibt. Das Calciumdiphosphat, $CaHPO_4 + 2H_2O$, kommt in neutralem oder nur sehr schwach saurem Harne vor. Man findet es teils in der den Harn überziehenden, dünnen Haut und teils in dem Sedimente. Es kristallisiert in einzelnen oder sich kreuzenden oder zu Drusen angeordneten, farblosen, keilförmigen, an dem breiten Ende schief abgeschnittenen Kristallen. Von kristallisiertem Alkaliurat unterscheiden sich diese Kristalle am leichtesten dadurch, dass sie in verdünnten Säuren ohne Rückstand löslich sind und die Murexidprobe nicht geben.

Calciumphosphate.

Ammoniummagnesiumphosphat, Trippelphosphat, phosphorsaure Ammon-Magnesia, kann zwar in amphoter reagierendem Harne bei Gegenwart einer genügenden Menge Ammonsalze sich ausscheiden, ist aber sonst für den durch alkalische Gärung ammoniakalisch gewordenen Harn charakteristisch. Die Kristalle sind so gross, dass sie mit unbewaffnetem Auge als farblose, glitzernde Punkte in dem Sedimente, an der Wand des Gefässes und in der Haut an der Oberfläche des Harnes leicht gesehen werden können. Das Salz stellt grosse, prismatische Kristalle des rhombischen Systemes (Sargdeckel) dar, welche in Essigsäure löslich sind. Amorphes *Magnesiumtriphosphat,* $Mg_3(PO_4)_2$, kommt neben Calciumtriphosphat in einem, durch fixe Alkalien alkalischen Harne vor. In selteneren Fällen hat man auch kristallisiertes Magnesiumphosphat, $Mg_3(PO_4)_2 + 22H_2O$ als stark lichtbrechende, längliche rhombische Tafeln im Menschenharne (auch im Pferdeharne) beobachtet.

Trippelphosphat und Magnesiumphosphat.

Kyestein hat man eine Haut genannt, welche nach einiger Zeit auf der Oberfläche des Harnes auftritt. Diese Haut, welche früher als für den Harn Schwangerer charakteristisch angesehen wurde, enthält allerlei Elemente, wie Pilze, Vibrionen, Epithelzellen usw. Oft enthält sie auch Erdphosphate und Trippelphosphatkristalle.

Kyestein.

Als seltenere Sedimente sind zu bezeichnen: *Cystin, Tyrosin, Hippursäure, Xanthin, Hämatoidin.* In alkalischem Harne können auch durch eine Zersetzung der Indoxylglukuronsäure blaue Kriställchen von *Indigo* auftreten.

Seltenere Harnsedimente.

Harnkonkremente.

Ausser gewissen pathologischen Harnbestandteilen können an der Entstehung der Harnkonkremente sämtliche diejenigen Harnbestandteile sich beteiligen, welche überhaupt als Sedimente im Harne vorkommen können. Als einen wesentlichen Unterschied zwischen einem amorphen oder kristallinischen Harnsedimente einerseits und Harngries oder grösseren Konkrementen andererseits gibt jedoch EBSTEIN[1]) das Vorkommen eines organischen Gerüstes in diesen letzteren an. Wie die in einem normalen, sauren, und die in einem gärenden,

Harngries und Harnkonkremente.

[1]) EBSTEIN, Die Natur und Behandlung der Harnsteine, Wiesbaden 1884.

alkalischen, Harne auftretenden Sedimente verschiedenartig sind, so sind auch die unter entsprechenden Verhältnissen auftretenden Harnkonkremente ebenfalls verschiedenartig.

Findet die Entstehung eines Konkrementes und der weitere Zuwachs desselben in einem unzersetzten Harne statt, so nennt man dieses primäre Steinbildung. Wenn der Harn dagegen in alkalische Gärung übergeht und das dabei gebildete Ammoniak durch Ausfällung von Ammoniumurat, Trippelphosphat und Erdphosphaten zu einer Steinbildung Veranlassung gibt, so nennt man dies sekundäre Steinbildung. Eine solche findet z. B. statt, wenn ein Fremdkörper in der Blase zum Katarrh mit alkalischer Gärung des Harnes führt.

Primäre und sekundäre Steinbildung.

Man unterscheidet zwischen dem Kerne oder den Kernen, wenn solche zu sehen sind, und den verschiedenen Schichten eines Konkrementes. Die Kerne können in verschiedenen Fällen wesentlich verschiedenartig sein, nicht sehr selten bestehen sie aber aus in die Blase hinein gelangten fremden Körpern. Die Steine können ein- oder mehrkernig sein. In einer von ULTZMANN gemachten Zusammenstellung von 545 Fällen von Blasensteinen bestand der Kern in 80,9 p. c. sämtlicher Fälle aus Harnsäure (und Uraten), in 5,6 p. c. aus Calciumoxalat, in 8,6 p. c. aus Erdphosphaten, in 1,4 p. c. aus Cystin und in 3,5 p. c. aus einem fremden Körper.

Kerne der Harnsteine.

Während des Zuwachses eines Konkrementes ereignet es sich oft, dass durch irgend eine Ursache statt der ursprünglich steinbildenden Substanz eine andere als eine neue Schicht sich ablagert. Ausserhalb dieser kann dann eine neue Schicht der früheren Substanz sich ablagern und so weiter. Auf diese Weise können aus einem ursprünglich einfachen Steine Konkremente mit abwechselnden Schichten verschiedenartiger Substanz, sog. zusammengesetzte Steine, entstehen. Solche Konkremente entstehen immer, wenn eine primäre Steinbildung in eine sekundäre umschlägt. Durch anhaltende Einwirkung eines alkalischen, eiterhaltigen Harnes können in einem ursprünglich primären Harnsteine die primären Bestandteile zum Teil ausgelöst und durch Phosphate ersetzt werden. Auf diese Weise entstehen sog. metamorphosierte Harnsteine.

Einfache, zusammengesetzte und metamorphosierte Harnsteine.

Harnsäurekonkremente sind sehr häufig. Sie haben eine sehr wechselnde Grösse und Form. Die Grösse der Blasensteine schwankt von der einer Erbse oder Bohne zu der eines Gänseeies. Die Harnsäuresteine sind stets gefärbt, am häufigsten sind sie graugelb, gelbbraun oder blass rotbraun. Die Oberfläche ist zuweilen ganz eben und glatt, zuweilen dagegen rauh oder kleinhöckerig. Nächst den Oxalatsteinen sind die Harnsäuresteine die härtesten. Die Bruchfläche zeigt regelmässig konzentrische, zugleich stark gefärbte Schichten, welche oft schalenartig sich ablösen. Diese Steine entstehen primär. Schichten von Harnsäure wechseln bisweilen mit anderen Schichten primärer Steinbildung, am häufigsten mit Schichten von Calciumoxalat, ab. Die nicht zusammengesetzten Harnsäuresteine hinterlassen beim Verbrennen auf dem Platinbleche fast keinen

Harnsäurekonkremente.

Rückstand. Sie geben die Murexidprobe, zeigen aber bei Einwirkung von kalter Natronlauge keine nennenswerte Ammoniakentwickelung.

Ammoniumurat-steine. *Ammoniumuratsteine* sollen als primäre Steine bei neugeborenen oder säugenden Kindern, selten bei Erwachsenen, vorkommen. Als sekundäre Ablagerung kommt das Ammoniumurat weit häufiger vor. Die primären Steine sind klein mit einer blassgelben oder mehr dunkelgelben Oberfläche. Feucht sind sie fast teigig weich; in trockenem Zustande sind sie erdig, leicht zu einem blassen Pulver zerfallend. Sie geben die Murexidprobe und entwickeln mit Natronlauge viel Ammoniak.

Calciumoxalatsteine. *Calciumoxalatkonkremente* sind nächst den Harnsäurekonkrementen die häufigsten. Sie sind entweder glatt und klein (Hanfsamensteine) oder grösser, bis zur Grösse eines Hühnereies, mit rauher, höckeriger oder selbst mit Zacken besetzter Oberfläche (Maulbeersteine). Diese Konkremente rufen leicht Blutungen hervor, und aus diesem Grunde haben sie oft eine aus zersetztem Blutfarbstoff dunkelbraun gefärbte Oberfläche. Unter den beim Menschen vorkommenden Konkrementen sind diese die härtesten. Sie werden von Salzsäure, ohne Gasentwickelung, nicht aber von Essigsäure gelöst. Nach mässigem Erhitzen des Pulvers löst es sich dagegen in Essigsäure unter Aufbrausen. Nach hinreichend starkem Glühen reagiert das Pulver von gebildetem Ätzkalk alkalisch.

Phosphatsteine. *Phosphatsteine.* Diese, welche meist aus einem Gemenge der normalen Phosphate der alkalischen Erden mit Trippelphosphat bestehen, können sehr gross werden. Sie sind in der Regel sekundär und enthalten ausserdem auch etwas Ammoniumurat und Calciumoxalat. Aus einem Gemenge dieser drei Bestandteile, Erdphosphate, Trippelphosphat und Ammoniumurat, bestehen gewöhnlich die um einen Fremdkörper als Kern entstandenen Konkremente. Die Farbe ist wechselnd, weiss, schmutzig weiss, blassgelb, bisweilen violett oder lilafarbig (aus Indigrot). Die Oberfläche ist stets rauh. Steine aus Trippelphosphat allein sind selten. Sie sind gewöhnlich klein mit körniger oder strahlig kristallinischer Bruchfläche. Steine aus einfach saurem Calciumphosphat sind selten. Sie sind weiss und besitzen ein schön kristallinisches Gefüge. Die Phosphatsteine sind nicht verbrennlich, das Pulver löst sich in Säuren ohne Aufbrausen und die Lösung gibt die Reaktionen der Phosphorsäure und der alkalischen Erden. Die trippelphosphathaltigen Konkremente entwickeln nach Alkalizusatz Ammoniak.

Steine aus Calciumkarbonat. *Konkremente aus kohlensaurem Kalk* kommen hauptsächlich bei Pflanzenfressern vor. Beim Menschen sind sie selten. Sie besitzen zumeist eine kreideartige Beschaffenheit und sind gewöhnlich weisslich gefärbt. Von Säuren werden sie unter Aufbrausen fast vollständig oder jedenfalls zum grössten Teil gelöst.

Cystinsteine. Die *Cystinsteine* sind selten. Sie entstehen primär, sind von wechselnder Grösse, können aber die Grösse eines Hühnereies erreichen. Sie haben eine glatte oder höckerige Oberfläche, sind weiss oder mattgelb, auf dem Bruche kristallinisch. Sie sind wenig hart, verbrennen auf einem Platinbleche fast vollständig mit bläulicher Flamme und geben die obengenannten Cystinreaktionen.

Die *Xanthinsteine* sind sehr selten. Sie sind ebenfalls primär, von der Grösse einer Erbse bis zu der eines Hühnereies. Sie sind mattweiss, gelbbraun oder zimtbraun, mässig hart, auf dem Bruche amorph und nehmen beim Reiben Wachsglanz an. Auf dem Platinbleche

verbrennen sie vollständig. Sie geben die (mit der Murexidprobe nicht zu verwechselnde) Xanthinprobe mit Salpetersäure und Alkali.

Die *Urostealithe* sind nur wenige Male beobachtet worden. In feuchtem Zustande sind sie bei Körpertemperatur weich, elastisch; getrocknet sind sie dagegen spröde mit amorpher Bruchfläche und Wachsglanz. Auf dem Platinbleche verbrennen sie mit leuchtender Flamme und entwickeln dabei einen Geruch nach Harz, Schellack oder dergleichen. Ein solches, von KRUKENBERG[1]) untersuchtes Konkrement bestand aus Paraffin, von einer, von dem Patienten zum Sondieren benutzten Paraffinbougie herrührend. Vielleicht sind auch in anderen Fällen beobachtete Urostealithe eines ähnlichen Ursprunges gewesen, obwohl diejenige Substanz, aus welcher sie bestanden, nicht näher untersucht worden ist. Von HORBACZEWSKI[2]) sind indessen in einem Falle Urostealithe analysiert worden, die allem Anscheine nach in der Blase selbst gebildet waren. Die Steine enthielten 25 p. m. Wasser, 8 p. m. anorg. Stoffe, 117 p. m. in Äther unlösliche und 850 p. m. in Äther lösliche organische Stoffe, darunter 515 p. m. freie Fettsäuren, 335 p. m. Fett und Spuren von Cholesterin. Die Fettsäuren bestanden aus einem Gemische von Stearinsäure, Palmitinsäure und wahrscheinlich Myristinsäure. Urostealithe.

HORBACZEWSKI[2]) hat ferner auch einen Blasenstein analysiert, welcher 958,7 p. m. *Cholesterin* enthielt.

Fibrinkonkremente kommen zuweilen vor. Sie bestehen aus mehr oder weniger veränderten Fibrinkoageln. Bei dem Verbrennen entwickeln sie einen Geruch nach verbranntem Horn. Fibrinkonkremente.

Die *chemische Untersuchung der Harnsteine* ist von grosser praktischer Bedeutung. Damit eine solche Untersuchung wirklich belehrend werde, ist es jedoch notwendig, die verschiedenen Schichten, welche ein Harnkonkrement zusammensetzen, gesondert zu untersuchen. Zu dem Zwecke sägt man das mit Papier umwickelte Konkrement mit einer feinen Säge so durch, dass auch der Kern durchgesägt und zugänglich wird. Darauf schält man die verschiedenen Schichten ab oder man schabt — wenn der Stein aufbewahrt werden soll — von jeder Schicht eine für die Untersuchung genügende Menge Pulver ab. Dieses Pulver prüft man darauf durch Erhitzen auf dem Platinbleche, wobei man jedoch nicht übersehen darf, dass einerseits wohl nie ein Konkrement ganz vollständig verbrennlich, und andererseits ein Konkrement wohl nie dermassen frei von organischer Substanz ist, dass es beim Erhitzen gar nicht verkohlt. Man legt also kein zu grosses Gewicht auf einen sehr unbedeutenden unverbrennlichen Rückstand oder einen sehr unbedeutenden Gehalt an organischer Substanz, sondern man sieht das Konkrement im ersteren Falle als vollständig verbrennlich, im letzteren als unverbrennlich an. Chemische Untersuchung der Harnsteine.

Wenn das Pulver zum grossen Teil verbrennlich ist, dabei aber einen nicht unbedeutenden, unverbrennlichen Rückstand hinterlässt, so enthält das fragliche Pulver in der Regel harnsaure Salze mit anorganischen Stoffen gemengt. In einem solchen Falle zieht man die Urate mit kochendem Wasser aus und untersucht darauf das Filtrat auf Harnsäure und die zu erwartenden Basen. Den Rückstand prüft man nach dem folgenden Schema von HELLER, welches überhaupt, wenigstens zur orientierenden Untersuchung von Harnsteinen, sehr zweckmässig ist. Bezüglich der mehr detaillierten Untersuchung wird auf ausführlichere Handbücher hingewiesen. Chemische Untersuchung der Harnsteine.

1) Chem. Untersuch. z. wissensch. Med. 2. Zit. nach MALYs Jahresber. 19, S. 422.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 18.

<table>
<tr><td colspan="10">Beim Erhitzen auf dem Platinbleche ist das Pulver</td></tr>
<tr><td colspan="4">Nicht verbrennlich</td><td colspan="6">Verbrennlich</td></tr>
<tr><td colspan="4">Das Pulver, mit Salzsäure behandelt,</td><td colspan="3">Mit Flamme</td><td colspan="3">Ohne Flamme</td></tr>
<tr><td colspan="3">braust nicht</td><td rowspan="4">braust</td><td rowspan="4">Die Flamme gelb, anhaltend. Geruch nach verbrannten Federn. In Äther und Alkohol unlöslich. In Kalilauge durch Hitze löslich. Daraus durch Essigsäure weiss fällbar unter Schwefelwasserstoffentwickelung</td><td rowspan="4">Die Flamme gelb, hell, anhaltend. Geruch nach Harz oder Schellack beim Verbrennen. Das Pulver in Alkohol und Äther löslich</td><td rowspan="4">Die Flamme bläulich matt, kurz brennend. Geruch eigentümlich, scharf. Das Pulver löst sich in Ammoniak und scheidet sich nach dem freiwilligen Verdunsten als sechsseitige Tafeln aus</td><td rowspan="4">Gibt die Murexidprobe nicht. Das Pulver löst sich in Salpetersäure ohne Aufbrausen. Der eingetrocknete gelbe Rückstand wird von Alkalien orange, beim Erwärmen schön rot</td><td colspan="2">Das Pulver gibt die Murexidprobe</td></tr>
<tr><td colspan="3">Das mässig verglimmte Pulver mit Salzsäure behandelt</td><td colspan="2" rowspan="2">Das native Pulver gibt kalt mit wenig Kalilauge versetzt</td></tr>
<tr><td colspan="2">Das native Pulver gibt mit wenig Kalilauge befeuchtet</td><td rowspan="2">braust</td></tr>
<tr><td>reichlich Ammonik. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird von Ammoniak kristallinisch gefällt</td><td>kein, höchstens Spuren Ammoniak. Das Pulver löst sich in Essigsäure oder Salzsäure. Die Lösung wird durch Ammoniak amorph gefällt</td><td>starke Ammoniakreaktion</td><td>keine nennenswerte Ammoniakreaktion</td></tr>
<tr><td>Trippelphosphat (gemengt mit unbestimmten Mengen Erdphosphate)</td><td>Knochenerde (phosphorsaurer Kalk und Magnesia).</td><td>Oxalsaurer Kalk.</td><td>Kohlensaurer Kalk.</td><td>Fibrin.</td><td>Urostealith.</td><td>Cystin.</td><td>Xanthin.</td><td>Harnsaures Ammoniak.</td><td>Harnsäure.</td></tr>
</table>

Sechzehntes Kapitel.

Die Haut und ihre Ausscheidungen.

In dem Bau der Haut des Menschen und der Wirbeltiere gehen mehrere verschiedenartige, schon in dem Vorhergehenden abgehandelten Gewebe und Gewebsbestandteile, wie die Epidermisbildungen, das Binde- und Fettgewebe, die Nerven, Muskeln usw. ein. Von besonderem Interesse sind unter diesen die verschiedenen Horngebilde, Haare, Nägel usw., deren Hauptbestandteil, das Keratin, schon in einem vorigen Kapitel (Kap. 2) besprochen worden ist.

Die Zellen der Horngebilde zeigen je nach dem Alter derselben eine verschiedene Resistenz gegen chemische Reagenzien, besonders fixe Alkalien. Je jünger die Hornzellen sind, um so weniger widerstehen sie der Einwirkung der letzteren; mit zunehmendem Alter werden sie dagegen resistenter, und die Zellmembranen vieler Hornbildungen sind in Alkalilauge fast unlöslich. Das Keratin kommt in den Horngebilden mit anderen Stoffen, von denen es schwer zu isolieren ist, gemengt vor. Unter diesen Stoffen nehmen die Mineralbestandteile in mehreren Fällen durch ihre Menge einen hervorragenden Platz ein. Die Haare hinterlassen bei ihrer Verbrennung 5—70 p. m. Asche, welche in 1000 Teilen 230 Teile Alkalisulfat, 140 Teile Calciumsulfat, 100 Teile Eisenoxyd und sogar 400 Teile Kieselsäure enthalten kann. Die dunklen Haare scheinen im allgemeinen, aber nicht immer, bei der Verbrennung mehr Eisenoxyd als die blonden zu liefern. Die Nägel sind reich an Calciumphosphat und die Federn reich an Kieselsäure, die nach DRECHSEL[1]) wenigstens zum Teil in organischer Bindung als ein Ester sich vorfindet.

Verhalten der Epidermisgebilde.

Nach GAUTIER und BERTRAND[2]) kommt auch Arsen in den Epidermisbildungen vor. Das Arsen ist nach GAUTIER von Bedeutung für die Bildung und das Wachstum derselben, und andererseits sollen die Epidermisbildungen, Haare, Nägel, Hörner und Epidermiszellen, nach ihm für die Ausscheidung des Arsens von grosser Bedeutung sein.

Ausscheidung des Arsens.

1) Zentralbl. f. Physiol. **11**, S. 361.

2) GAUTIER, Compt. rend. **129**, **130**, **131**; BERTRAND, ebenda **134**.

Die Haut der Evertebraten ist in einzelnen Fällen Gegenstand chemischer Untersuchung gewesen, und auch bei diesen Tieren hat man mehrere Substanzen gefunden, welche einer, wenn auch weniger eingehenden Besprechung wert sein dürften. Unter diesen Stoffen sind besonders das im Mantel der Tunicaten gefundene *Tunicin* und das in den Kutikulargebilden der rückgratlosen Tiere sehr verbreitete *Chitin* hervorzuheben.

Tunicin.

Tunicin. Nach den Untersuchungen von AMBRONN scheint die Zellulose in dem Tierreiche bei Arthropoden und Mollusken ziemlich verbreitet vorzukommen. Als Bestandteil der Mäntel der *Tunicaten* ist sie schon lange bekannt, und diese animalische Zellulose wurde von BERTHELOT Tunicin genannt. Nach den Untersuchungen von WINTERSTEIN scheint kein bestimmter Unterschied zwischen Tunicin und vegetabilischer Zellulose zu bestehen. Beim Sieden mit verdünnter Säure liefert das Tunicin, wie FRANCHIMONT[1]) behauptete und WINTERSTEIN später konstatierte, Traubenzucker.

Chitin.

Chitin ist bei Wirbeltieren nicht gefunden worden. Bei den Evertebraten soll das Chitin angeblich bei mehreren Tierklassen vorkommen; mit Sicherheit dürfte jedoch das echte, typische Chitin nur bei den Gliedertieren, bei welchen es den organischen Hauptbestandteil der Schalen usw. darstellt, gefunden sein. Nach den Untersuchungen von KRAWKOW[2]) soll das Chitin in Schalen usw. nicht frei, sondern in Verbindung mit einer anderen, wahrscheinlich eiweissartigen Substanz vorkommen. Chitin kommt ebenfalls nach GILSON und WINTERSTEIN[3]) in einigen Pilzen vor.

Zusammensetzung.

Die Zusammensetzung des Chitins ist nach SUNDWIK wahrscheinlich $C_{60}H_{100}N_8O_{38} + n(H_2O)$, wobei n zwischen 1 und 4 wechseln kann, und es ist nach ihm wahrscheinlich ein Aminderivat eines Kohlehydrates von der allgemeinen Formel $n(C_{12}H_{20}O_{10})$. Nach KRAWKOW zeigt Chitin verschiedener Abstammung ein ungleiches Verhalten zu Jod, und er nimmt deshalb eine ganze Gruppe von verschiedenen Chitinen an, die Aminderivate verschiedener Kohlehydrate, wie Glukose, Glykogen, Dextrine usw. sein sollen. Nach ZANDER[4]) dagegen soll es nur zwei Chitine geben, von denen das eine durch Jod und Chlorzink violett, das andere braun gefärbt wird.

Spaltungsprodukte.

Das Chitin wird beim Kochen mit Mineralsäuren zersetzt und liefert dabei, wie LEDDERHOSE gezeigt hat, Glukosamin und Essigsäure. SCHMIEDEBERG findet es deshalb wahrscheinlich, dass das Chitin eine Acetylessigsäureverbindung des Glukosamins sei. FRÄNKEL und KELLY[5]) nehmen dagegen für das Chitin eine mehr komplizierte Zusammensetzung an. Als das am besten charakterisierte Spaltungsprodukt erhielten sie nämlich ein am Stickstoff acetyliertes Chitosamin, $C_6H_{12}O_5N.COCH_3$, und als zweites Produkt Acetyldichitosamin, $H_{14}H_{26}O_{10}N_2$,

1) AMBRONN, MALYS Jahresber. **20**; BERTHELOT, Annal. de Chim. et Phys. **56**, Compt. rend. **47**; WINTERSTEIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. **18**; FRANCHIMONT, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **12**.

2) Zeitschr. f. Biologie **29**.

3) GILSON, Compt. rend. **120**; WINTERSTEIN, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **27** u. **28**.

4) SUNDWIK, Zeitschr. f. physiol. Chem. **5**; ZANDER, PFLÜGERS Arch. **66**.

5) LEDDERHOSE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2** u. **4**; SCHMIEDEBERG, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **28**; FRÄNKEL u. KELLY, Monatshefte f. Chem. **23**.

welches dieselbe Zusammensetzung wie das Chitosan (vergl. unten) hat, davon aber in vielen Hinsichten wesentlich verschieden ist.

In trockenem Zustande ist das Chitin eine weisse, spröde Masse von der Form der ursprünglichen Gewebsbestandteile. In siedendem Wasser, in Alkohol, Äther, Essigsäure, verdünnten Mineralsäuren und verdünnten Alkalien ist es unlöslich. Von konzentrierten Säuren wird es gelöst. Von kalter konzentrierter Salzsäure wird es ohne Zersetzung gelöst, von siedender Salzsäure wird es zersetzt. Wenn man das Chitin in konzentrierter Schwefelsäure löst, die Lösung in siedendes Wasser eintröpfelt und dann wieder kocht, so erhält man eine Substanz (Glykosamin, Chitosamin), welche Kupferoxydhydrat in alkalischer Lösung reduziert. Beim Erhitzen von Chitin mit Alkali und ein wenig Wasser — auf 180° C — entsteht, wie HOPPE-SEYLER und ARAKI[1]) gezeigt haben, unter Abspaltung von Essigsäure eine neue Substanz, das *Chitosan* $C_{14}H_{26}N_2O_{10}$, welches die Form des ursprünglichen Chitins unverändert behält. Das Chitosan ist in Wasser und Lauge unlöslich, wird aber von verdünnten Säuren, auch Essigsäure, gelöst; von verdünnter Jodlösung wird es violett gefärbt. Von Salzsäure wird es in Essigsäure und Glukosamin gespaltet. Beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid wird es in eine chitinähnliche Substanz übergeführt, die indessen nicht mit dem Chitin identisch ist und mindestens drei Acetylgruppen enthält. Zu Jod oder zu Jod und Schwefelsäure verhalten sich die Chitine etwas verschieden, indem einige von ihnen rotbraun, bezw. blau oder violett, andere dagegen nicht gefärbt werden (KRAWKOW). Eigenschaften. Chitin.

Das Chitin kann aus Insektenflügeln oder aus Hummer- und Krebspanzern, aus den letzteren nach vorgängiger Extraktion der Kalksalze mit einer Säure, leicht hergestellt werden. Man kocht die Flügel oder Schalen mit Alkalilauge, bis sie weiss geworden sind, wäscht dann mit Wasser, darauf mit verdünnter Säure und Wasser aus und extrahiert zuletzt mit Alkohol und Äther. Löst man das so gewonnene Chitin in kalter, konzentrierter Schwefelsäure und verdünnt mit kaltem Wasser, so scheidet sich das aus der Verbindung mit dem anderen Stoffe (Eiweiss) frei gemachte, reine Chitin aus (KRAWKOW). Darstellung.

Hyalin nennt man den organischen Hauptbestandteil der Wand der Echinococcuscystensäcke. In chemischer Hinsicht steht es dem Chitin nahe oder zwischen ihm und dem Eiweiss. In den älteren, mehr durchsichtigen Blasen ist es ziemlich frei von Mineralstoffen, in jüngeren Blasen soll es dagegen eine grössere Menge (16 p. c.) Kalksalze (Karbonate, Phosphate und Sulfate) enthalten. Hyalin.

Die Zusammensetzung ist nach LÜCKE[2])

	C	H	N	O
Für ältere Blasen	45,3	6,5	5,2	43,0
Für jüngere Blasen	44,1	6,7	4,5	44,7

Durch die Abwesenheit von Schwefel wie auch durch seine Eigenschaft, beim Sieden mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende, gärungsfähige, rechtsdrehende Zuckerart in grösserer Menge (50 p. c.) zu geben, unterscheidet es sich von dem Keratin einerseits und dem Eiweiss andererseits. Durch die Eigenschaft, von Kali- oder Natronlauge oder von verdünnten Säuren allmählich gelöst zu werden, wie auch durch Löslichkeit beim Erhitzen mit Wasser auf 150° C unterscheidet es sich von dem Chitin.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **20**.
2) VIRCHOWs Arch. **19**.

Die *Farbstoffe der Haut und der Horngebilde* sind verschiedener Art, aber nur wenig studiert. Die in dem MALPIGHIschen Schleimnetz, besonders bei Negern, und in den Haaren vorkommenden schwarzen oder braunen Pigmente gehören zu der Gruppe von Farbstoffen, welchen man den Namen *Melanine* gegeben hat.

Melanine.

Melanine. Mit diesem Namen hat man mehrere verschiedenartige, in Haut, Haaren, Epithelzellen der Retina, Sepia, gewissen pathologischen Neubildungen, Blut und Harn bei Krankheiten vorkommende, amorphe, schwarze oder braune Pigmente bezeichnet, welche in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform und verdünnten Säuren unlöslich sind. Von diesen Pigmenten sind einige, wie das Melanin des Auges, das *Sarkomelanin* SCHMIEDEBERGS und das Pigment der melanotischen Geschwülste von Pferden, das *Hippomelanin* (NENCKI, SIEBER und BERDEZ), in Alkalien schwer löslich, andere dagegen, wie der Farbstoff gewisser pathologischen Geschwülste beim Menschen, das *Phymatorhusin* (NENCKI und BERDEZ), in Alkalien leicht löslich. Auch die beim Sieden der Eiweissstoffe mit Mineralsäuren entstehenden, humusähnlichen Produkte, welche SCHMIEDEBERG als *Melanoidinsäuren* bezeichnet hat, sind in Alkali ziemlich leicht löslich.

Zusammensetzung der Melanine.

Unter den Melaninen sind einige, wie das Chorioidealpigment, schwefelfrei (LANDOLT u. a.); andere dagegen, wie das Sarkomelanin und das Pigment der Haare und Rosshaare, ziemlich reich an Schwefel (2—4 p. c.), während das in gewissen Geschwülsten und im Harne (NENCKI und BERDEZ, K. MÖRNER) gefundene Phymatorhusin sehr reich an Schwefel (8—10 p. c.) ist. Ob einige dieser Pigmente, besonders das Phymatorhusin, eisenhaltig sind oder nicht, ist eine mit Rücksicht auf die Frage, ob diese Pigmente aus dem Blutfarbstoffe entstehen, wichtige aber noch streitige Frage. Nach NENCKI und BERDEZ ist das aus melanotischen Geschwülsten von ihnen isolierte Pigment, das Phymatorhusin, nicht eisenhaltig und es soll nach ihnen nicht ein Derivat von dem Hämoglobin sein. K. MÖRNER und später auch BRANDL und L. PFEIFFER fanden dagegen das fragliche Pigment eisenhaltig und betrachten es als ein Derivat des Blutfarbstoffes. Das von SCHMIEDEBERG analysierte *Sarkomelanin* (aus einer sarkomatösen Leber) enthielt 2,7 p. c. Eisen, welches wenigstens zum Teil fest organisch gebunden war und durch verdünnte Salzsäure nicht vollständig entzogen werden konnte. Auch die durch Alkalieinwirkung aus diesem Melanin von SCHMIEDEBERG dargestellte *Sarkomelaninsäure* enthielt 1,07 p. c. Eisen. Das von ZDAREK und v. ZEYNEK[1]) untersuchte Sarkomelanin war ebenfalls eisenhaltig, mit 0,4 p. c. Eisen.

Die Schwierigkeiten, welche einer Isolierung und Reindarstellung der Melanine im Wege stehen, hat man in einigen Fällen nicht überwinden können, während es in anderen Fällen fraglich ist, ob nicht das zuletzt erhaltene End-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 36. Die Literatur über Melanine findet man sonst bei SCHMIEDEBERG, Elementarformeln einiger Eiweisskörper etc., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 39; ferner bei KOBERT, Wiener Klinik 28 (1901) und SPIEGLER, HOFMEISTERS Beitr. 4.

produkt infolge der tiefgreifenden chemischen Reinigungsprozeduren von anderer Zusammensetzung als der ursprüngliche Farbstoff gewesen sei. Unter solchen Umständen und da es offenbar eine grosse Anzahl von Melaninen verschiedener Zusammensetzung gibt, kann eine Zusammenstellung der bisher ausgeführten Analysen verschiedener Melaninpräparate hier nicht Platz finden.

Der Farbstoff oder die Farbstoffe der Menschenhaare haben einen niedrigen Stickstoffgehalt, 8,5 p. c. (SIEBER), und einen wechselnden, aber hohen Schwefelgehalt, 2,71—4,10 p. c. Die reichlichen Mengen Eisenoxyd, welche bei der Verbrennung der Haare zurückbleiben, scheinen nicht den Farbstoffen zu gehören. Das Pigment der Negerhaut und der Haare fanden ABEL und DAVIS fast ganz eisenfrei. Auch das von SPIEGLER aus Tierhaaren dargestellte Pigment enthielt kein Eisen. Farbstoffe der Haare.

Die Abbauprodukte der Melanine oder Melanoidine sind noch gar zu wenig bekannt, um sichere Schlüsse bezüglich des Ursprunges dieser Stoffe zu erlauben. Da es unzweifelhaft mehrere verschiedenartige Melanine gibt, kann dieser Ursprung auch ein verschiedener sein. Für die eisenhaltigen Melanine kann eine Abstammung aus dem Blutfarbstoffe nicht ohne weiteres in Abrede gestellt werden. Die meisten Melanine, und dies gilt auch für die bei der Eiweissspaltung mit Säuren entstehenden Melanoidine (SAMUELY), liefern Indol oder Skatol und eine Pyrrolsubstanz, und man kann sich deshalb mit SAMUELY[1]) vorstellen, dass die verschiedenen, im Eiweissmoleküle sich vorfindenden chromogenen Gruppen, welche leicht aromatische und namentlich heterocyklische Kerne liefern, unter Austritt von Wasser und Aufnahme von Sauerstoff zu dunklen Produkten sich kondensieren, deren Gemenge die Melanoidine darstellen. Abstammung der Melanine.

Man hat ferner gefunden, dass bei der Einwirkung von Tyrosinase auf Tyrosin dunkle, melaninähnliche Produkte entstehen, die wie die tierischen Melanine in der Alkalischmelze nach Skatol riechende Substanzen liefern. Einige Forscher, wie GESSARD, V. FÜRTH und SCHNEIDER[2]) sind deshalb auch geneigt, eine Muttersubstanz der Melanine in dem Tyrosin zu sehen. Melanine und Tyrosin.

Im Anschlusse an die Farbstoffe der Menschenhaut mögen auch einige, in Haut oder Epidermisbildungen von Tieren gefundene Pigmente hier abgehandelt werden.

Die prachtvolle Farbe der Federn mehrerer Vögel rührt in gewissen Fällen von rein physikalischen Verhältnissen (Interferenzphenomenen), in anderen dagegen von Farbstoffen verschiedener Art her. Ein solcher, amorpher, rotvioletter Farbstoff ist das, 7 p. c. Kupfer enthaltende *Turacin,* dessen Spektrum an dasjenige des Oxyhämoglobins erinnert. In den Vogelfedern hat KRUKENBERG[3]) eine grosse Anzahl von Farbstoffen, wie *Zoonerythrin, Zoofulvin, Turacoverdin, Zoorubin, Psittacofulvin* und andere, die hier nicht alle aufgezählt werden können, gefunden. Farbstoffe der Vogelfedern.

Tetronerythrin hat WURM den roten, amorphen, in Alkohol und Äther löslichen Farbstoff genannt, welcher in dem roten warzigen Flecke über dem Auge des Auerhahns und Birkhahns vorkommt, und welcher auch bei den Evertebraten sehr verbreitet sein soll (HALLIBURTON, DE MEREJKOWSKI, MAC MUNN). In den Schalen von Krebsen und Hummern findet sich ausser dem Tetronerythrin (MAC MUNN) ein blauer Farbstoff, das *Cyanokristallin,* Tetronerythrin.

1) HOFMEISTERS Beitr. 2.

2) GESSARD, Compt. rend. **136**; V. FÜRTH u. SCHNEIDER, HOFMEISTERS Beitr. **1**.

3) Vergleichend physiol. Studien, Abt. **5** und (2. Reihe) Abt. **1**, S. 151, Abt. **2**, S. 1 und Abt. **3**, S. 128.

welches von Säuren wie auch von siedendem Wasser rot wird. *Hämatoporphyrin* soll auch nach MAC MUNN[1]) in den Integumenten gewisser niederer Tiere vorkommen.

Farbstoffe der Schmetterlinge.

Bei gewissen Schmetterlingen (den Pieriden) besteht, wie HOPKINS[2]) gezeigt hat, das weisse Pigment der Flügeln aus Harnsäure und das gelbe aus einem Harnsäurederivate, der *Lepidotsäure*, welche beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure eine purpurfarbene Substanz, das *Lepidoporphyrin*, liefert. Die gelben und roten Farbstoffe der Vanessen sind dagegen nach v. LINDEN[3]) ganz anderer Art. Hier handelt es sich nämlich um eine dem Hämoglobin vergleichbare Verbindung zwischen Eiweiss und einem Farbstoffe, welcher dem Bilirubin und Urobilin nahe steht.

Im Anschluss an die nun genannten Farbstoffe mögen auch einige andere, bei gewissen Tieren (wenn auch nicht in den Hautbildungen) gefundene Farbstoffe hier besprochen werden.

Karminsäure und Purpur.

Die **Karminsäure** oder der rote Farbstoff der Cochenille gibt nach LIEBERMANN und VOSWINCKEL[4]) bei der Oxydation, *Cochenillesäure*, $C_{10}H_8O_7$, und *Coccinsäure* $C_9H_8O_5$, die erstere Tri- die letztere Dikarbonsäure des m-Kresols. Die prachtvoll purpurfarbige Lösung des karminsauren Ammoniaks hat wie das Oxyhämoglobin zwei Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*. Diese Streifen liegen jedoch näher an *E* und näher aneinander und sie sind weniger scharf begrenzt. *Purpur* nennt man das eingetrocknete, durch die Einwirkung des Sonnenlichtes purpur-violett gefärbte Sekret der sogen. „Purpurdrüse" in der Mantelwand einiger Murex- und Purpuraarten. Seine chemische Natur ist noch nicht erforscht worden.

Unter den übrigen bei Evertebraten gefundenen Farbstoffen sind hier zu nennen: *Blaues Stentorin, Actiniochrom, Bonellin, Polyperythrin, Pentacrinin, Antedonin, Crustaceorubin, Janthinin* und *Chlorophyll*.

Hauttalg.

Der **Hauttalg** ist, frisch abgesondert, eine ölige, halbflüssige Masse, welche auf der Hautoberfläche zu einem schmierigen Talg erstarrt. Die Menge ist bei verschiedenen Personen eine sehr verschiedene. HOPPE-SEYLER hat in dem Hauttalge einen kaseinähnlichen Stoff nebst Albumin und Fett gefunden. In diesem Fette findet sich auch Cholesterin, welches besonders in der „Vernix caseosa" in reichlicher Menge vorkommen soll. Die festen Stoffe der Hautsalbe bestehen überwiegend aus Fett, Epithelzellen und Proteinstoffen; die der Vernix caseosa bestehen überwiegend aus Fett. RÜPPEL[5]) fand in der Vernix caseosa im Durchschnitt 348,52 p. m. Wasser und 138,72 p. m. Ätherextrakt. Neben Cholesterin fand er auch Isocholesterin.

Cholesterinfette in der Haut.

Daran erinnernd, dass nach einer allgemein verbreiteten Ansicht das der Pflanzenepidermis zugehörige Wachs als Schutzmittel für die inneren Teile der Früchte und Pflanzen diene, hat LIEBREICH[6]) die Vermutung ausgesprochen, dass gerade die Verbindung der fetten Säuren mit einatomigen Alkoholen als Grund der Resistenzfähigkeit des Wachses gegenüber den Glyzerinfetten anzusehen sei. In ähnlicher Weise glaubt er, dass die Cholesterinfette im Tierreiche die Rolle eines Schutzfettes übernehmen, und es ist ihm auch gelungen, in der menschlichen Haut und den Haaren, in Vernix caseosa, Fischbein, Schildplatt, Kuhhorn, Federn und Schnäbeln mehrerer Vögel, Stacheln vom Igel und Stachelschwein, Huf und Kastanien der Pferde etc. Cholesterinfett nachzuweisen. Er

1) WURM, zit. nach MALYS Jahresber. **1**; HALLIBURTON, Journ. of Physiol. **6**; MEREJKOWSKI, Compt. rend. **93**; MAC MUNN, Proc. Roy. Soc. 1883 und Journ. of Physiol. **7**.
2) Phil. trans. London **186**.
3) PFLÜGERS Arch. **98**.
4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **30**.
5) HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 760; RÜPPEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21**.
6) VIRCHOWS Arch. **121**.

zieht hieraus den Schluss, dass die Cholesterinfette stets in Verbindung mit der keratinösen Substanz auftreten und dass das Cholesterinfett, wie das Wachs bei den Pflanzen, zum Schutz der tierischen Oberfläche dient.

In der von Psylla Alni sezernierten fettartigen Schutzsubstanz hat SUNDWIK[1]) den *Psyllaalkohol*, $C_{33}H_{68}O$, gefunden, welcher dort als Ester in Verbindung mit der *Psyllasäure*, $C_{32}H_{65}COOH$, sich vorfindet. Psylla-alkohol.

Das **Cerumen** ist ein Gemenge des Sekretes der im knorpeligen Teile des äusseren Gehörganges vorkommenden Talg- und Schweissdrüsen. Es enthält Seifen und Fett, Fettsäuren, Cholesterin und Eiweiss und enthält ausserdem einen roten, in Alkohol löslichen, bitterschmeckenden Stoff[2]). Cerumen.

Das **Präputialsekret,** Smegma praeputii, enthält überwiegend Fett, ferner Cholesterin und angeblich auch Ammoniakseifen, die vielleicht von zersetztem Harne herrühren. Desselben Ursprunges sind vielleicht auch die im Smegma des Pferdes gefundenen Stoffe: Hippursäure, Benzoesäure und Calciumoxalat.

Zu dem Präputialsekrete kann auch das aus zwei eigentümlichen Drüsensäckchen in das Präputium des Bibers ausgeschiedene *Bibergeil,* Castoreum, gerechnet werden. Dieses ist ein Gemisch von Eiweiss, Fett, Harzen, Spuren von Phenol (flüchtigem Öl) und einem stickstofffreien, seiner Zusammensetzung nach nicht näher bekannten, aus Alkohol in vierseitigen Nadeln kristallisierenden, in kaltem Wasser unlöslichen, in siedendem dagegen etwas löslichen Stoff, dem *Castorin.* Bibergeil.

In dem Sekrete aus den Analdrüsen der Stinktiere hat man Butylmerkaptan und Alkylsulfide gefunden (ALDRICH, E. BECKMANN)[3]).

Das *Wollfett* oder der sogen. Fettschweiss der Schafe ist ein Gemenge der Sekrete der Talg- und Schweissdrüsen. In dem Wasserextrakte findet sich eine reichliche Menge von Kalium, welches an organische Säuren, flüchtige und nicht flüchtige Fettsäuren, Benzoesäure, Phenolschwefelsäure, Milchsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure u. a. gebunden ist. Das Fett enthält unter anderen Stoffen auch reichliche Mengen Ätherarten von Fettsäuren mit Cholesterin und Isocholesterin. DARMSTÄDTER und LIFSCHÜTZ[4]) haben im Wollfette auch andere Alkohole und neben Myristinsäure auch zwei Oxyfettsäuren, die Lanocerinsäure, $C_{30}H_{60}O_4$, und die Lanopalmitinsäure, $C_{16}H_{32}O_3$, gefunden. Wollfett.

Das Sekret der Burzeldrüse der Enten und Gänse enthält einen kaseinähnlichen Stoff, ferner Albumin, Nuklein, Lecithin und Fett, aber keinen Zucker (DE JONGE). In dem Hautsekrete von Salamandern und Kröten hat man giftige Stoffe, bezw. *Samandarin* (ZALESKY, FAUST), *Bufidin* (JORNARA und CASALI), *Bufotalin* und die umstrittenen Stoffe *Bufonin* und *Bufotenin* (FAUST, BERTRAND und PHISALIX)[5]) gefunden.

Der **Schweiss.** Der unverhältnismässig grösste Teil der durch die Haut ausgeschiedenen Stoffe, deren Menge als Mittel etwa $^1/_{64}$ des Körpergewichtes beträgt, besteht aus Wasser. Nächst den Nieren ist auch die Haut der für die Ausscheidung des Wassers beim Menschen wichtigste Apparat. Da die Drüsen der Haut und die Nieren bezüglich ihrer Funktionen in gewisser Hinsicht einander nahe stehen, können sie auch bis zu einem gewissen Grade Stellvertreter für einander sein. Der Schweiss.

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. **17**, **25** u. **32**.

2) Vergl. LAMOIS u. MARTZ, MALYS Jahresber. **27**, S. 40.

3) ALDRICH, Journ. of exp. Medic. **1**; BECKMANN, MALYS Jahresber. **26**, S. 566.

4) Ber. d. d. Chem. Gesellsch. **29** u. **31**.

5) DE JONGE, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**; ZALESKI, HOPPE-SEYLER, Med.-Chem. Untersuch., S. 85; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**; JORNARA und CASALI, MALYS Jahresber. **3**; FAUST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **47** u. **49**; BERTRAND, Compt. rend. **135**; BERTRAND u. PHISALIX, ebenda.

Die Umstände, welche auf die Schweissabsonderung einwirken, sind sehr zahlreich, und die Menge des abgesonderten Schweisses muss dementsprechend sehr bedeutend wechseln können. Auch an den verschiedenen Stellen der Haut ist die Schweissabsonderung ungleich stark, und man hat angegeben, dass sie an den Wangen, der Innenseite der Hand und dem Unterarme wie 100:90:45 sich verhalten soll. Aus der ungleichen Stärke der Sekretion an verschiedenen Körperstellen folgt auch, dass man aus der von einem kleineren Teile der Körperoberfläche in einem bestimmten Zeitraume abgesonderten Schweissmenge keine Schlüsse auf die Grösse der Sekretion der ganzen Körperoberfläche ziehen kann. Bei den Versuchen, die Grösse der Schweissabsonderung zu bestimmen, sucht man ausserdem im allgemeinen eine starke Sekretion hervorzurufen, und da die Drüsen wohl schwerlich längere Zeit mit derselben Energie arbeiten können, dürfte es wohl kaum berechtigt sein, aus den während einer kurzdauernden, stärkeren Sekretion abgesonderten Mengen die Menge des Sekretes pro 24 Stunden zu berechnen.

Die Schweissabsonderung.

Der Schweiss, wie man ihn zur Untersuchung erhält, ist nie ganz rein, sondern enthält abgestossene Epidermiszellen wie auch Zellen und Fettkügelchen aus den Talgdrüsen. Der filtrierte Schweiss ist eine klare, ungefärbte Flüssigkeit von salzigem Geschmack und einem an verschiedenen Hautpartien verschiedenen Geruch. Die physiologische Reaktion soll nach den meisten Angaben sauer sein. Unter gewissen Verhältnissen kann jedoch auch ein alkalisch reagierender Schweiss abgesondert werden (TRÜMPY und LUCHSINGER, HEUSS). Eine alkalische Reaktion kann auch von einer Zersetzung unter Ammoniakbildung herrühren. Nach einigen Forschern soll die physiologische Reaktion die alkalische sein, und eine saure Reaktion leiten diese Forscher von einer Beimengung von fetten Säuren aus der Hautsalbe her. CAMERER fand die Reaktion des menschlichen Schweisses in einigen Fällen sauer, in anderen alkalisch. MORIGGIA fand den Schweiss der Pflanzenfresser gewöhnlich alkalisch, den der Fleischfresser dagegen meistens sauer. Der Pferdeschweiss reagiert nach SMITH[1]) stark alkalisch.

Eigenschaften des Schweisses.

Reaktion.

Das spez. Gewicht des Schweisses schwankt beim Menschen zwischen 1,001 und 1,010. Der Gehalt an Wasser ist 977,4—995,6 p. m., im Mittel etwa 982 p. m. Die Menge der festen Stoffe ist 4,4—22,6 p. m. Die molekulare Konzentration ist ebenfalls sehr schwankend, und die Gefrierpunktserniedrigung hängt wesentlich von dem NaCl-Gehalte ab. ARDIN-DELTEIL fand $\Delta = -0{,}08 - 0{,}46^0$, als Mittel $0{,}237^0$. BRIEGER und DISSELHORST[2]) fanden, bei einem Gehalte des Schweisses von bezw. 2,9, 7,07 und 13,5 p. m. NaCl,

Bestandteile und Zusammensetzung.

1) TRÜMPY u. LUCHSINGER, PFLÜGERS Arch. **18**; HEUSS, MALYS Jahresber. **22**; CAMERER, Zeitschr. f. Biologie **41**; MORIGGIA, MOLESCHOTT, Untersuch. zur Naturlehre **11**; SMITH, Journ. of Physiol. **11**. Hinsichtlich der älteren Literatur über den Schweiss vergl. man HERMANNS Handb. **5**, Tl. 1, S. 421 u. 543.

2) ARDIN-DELTEIL, MALYS Jahresber. **30**; BRIEGER u. DISSELHORST, Deutsch. med. Wochenschr. **29**.

Δ gleich, bezw. 0,322°, 0,608° und 1,002°. Die organischen Stoffe sind *Neutralfette*, *Cholesterin*, *flüchtige Fettsäuren*, Spuren von *Eiweiss* — beim Pferde regelmässig nach LECLERC und SMITH; beim Menschen regelmässig nach GAUBE, nach LEUBE[1]) bisweilen nach heissen Bädern, bei Morbus Brightii und nach Pilokarpingebrauch — ferner *Kreatinin* (CAPRANICA), *aromatische Oxysäuren*, *Ätherschwefelsäuren* von *Phenol* und *Skatoxyl* (KAST)[2]), bisweilen auch von Indoxyl, und endlich *Harnstoff*. Die Menge des Harnstoffes ist von ARGUTINSKY näher bestimmt worden. In zwei Dampfbadversuchen, in welchen im Laufe von 1/2, resp. 3/4 Stunden eine Menge von 225 bezw. 330 ccm Schweiss abgesondert wurden, fand er bezw. 1,61 und 1,24 p. m. Harnstoff. Auf den Harnstoff kamen in den zwei Versuchen von dem Gesamtstickstoffe des Schweisses bezw. 68,5 und 74,9 p. c. Aus den Versuchen von ARGUTINSKY, wie auch aus denen von CRAMER[3]), geht übrigens hervor, dass mit dem Schweisse ein gar nicht zu vernachlässigender Anteil des Gesamtstickstoffes zur Ausscheidung gelangen kann. Dieser Anteil betrug in einem Versuche von CRAMER bei hoher Temperatur und kräftiger Arbeitsleistung sogar 12 p. c. CRAMER fand auch Ammoniak in dem Schweisse. In den Analysen von CAMERER kamen auf Harnstoffstickstoff und Ammoniakstickstoff 42° p. c. von dem Gesamtstickstoffe. Bei Urämie und bei Anurie in der Cholera kann Harnstoff durch die Schweissdrüsen in solcher Menge abgesondert werden, dass Kristalle davon auf der Haut sich absetzen. Die Mineralstoffe bestehen hauptsächlich aus Chlornatrium mit etwas Chlorkalium, Alkalisulfat und Phosphat. Das relative Mengenverhältnis derselben ist in dem Schweisse ein ganz anderes als in dem Harne (FAVRE[4]), KAST). Das Verhältnis ist nämlich nach KAST folgendes: Bestandteile des Schweisses.

	Chlor	:	Phosphate	:	Sulfate
im Schweisse	1	:	0,0015	:	0,009
im Harne	1	:	0,1320	:	0,397

In dem Schweisse fand KAST das Verhältnis der Ätherschwefelsäure zu der Sulfatschwefelsäure = 1 : 12. Nach Einführung von aromatischen Substanzen nimmt die Menge der Ätherschwefelsäuren in dem Schweisse nicht in demselben Grade wie in dem Harne (vergl. Kap. 15) zu. Äther-schwefelsäure und Sulfat-schwefelsäure.

Zucker kann bei Diabetes in den Schweiss übergehen; der Übergang von Gallenfarbstoffen in dieses Sekret ist dagegen nicht sicher bewiesen. *Benzoesäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Jod, Arsen, Quecksilberchlorid* und *Chinin* gehen in den Schweiss über. In dem Schweisse hat man ferner *Harnsäure* bei Gicht und *Cystin* bei Cystinurie gefunden. Fremde Stoffe.

Chromhidrose hat man die Absonderung von gefärbtem Schweisse genannt. Bisweilen hat man den Schweiss von Indigo (BIZIO), von Pyocyanin oder von Ferrophosphat (KOLLMANN[5]) blaugefärbt gesehen. Wahres Blutschwitzen, bei welchem Blutkörperchen durch die Drüsenmündungen austreten, ist auch beobachtet worden. Farbiger Schweiss

---

1) LECLERC, Compt. rend. **107**; GAUBE, MALYS Jahresber. **22**; LEUBE, VIRCHOWS Arch. **48** u. **50** und Arch. f. klin. Med. **7**.

2) CAPRANICA, MALYS Jahresber. **12**; KAST, Zeitschr. f. physiol. Chem. **11**.

3) ARGUTINSKY, PFLÜGERS Arch. **46**; CRAMER, Arch. f. Hygiene **10**.

4) Compt. rend. **35** und Arch. génér. de Méd. (5) **2**.

5) BIZIO, Wien. Sitzungsber. **39**; KOLLMANN, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 555.

Gaswechsel durch die Haut.

Der Gaswechsel durch die Haut ist beim Menschen, dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber, von sehr untergeordneter Bedeutung. Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut, zuerst von REGNAULT und REISET bewiesen, ist äusserst gering. Die Menge der durch die Haut ausgeschiedenen Kohlensäure wächst mit zunehmender Temperatur (AUBERT, RÖHRIG, FUBINI und RONCHI, BARRATT)[1]. Sie soll ferner im Lichte grösser als im Dunkel sein. Während der Verdauung ist sie grösser als im nüchternen Zustande und nach vegetabilischer Nahrung grösser als nach animalischer (FUBINI und RONCHI). Die von verschiedenen Forschern für die ganze Hautoberfläche pro 24 Stunden berechneten Mengen schwanken zwischen 2,23 und 32,8 g[2]. Bei einem Pferde fand ZUNTZ mit LEHMANN und HAGEMANN[3] für 24 Stunden eine Kohlensäureausscheidung durch Haut und Darm, die nahe 3 p. c. der Gesamtathmung entsprach. Von dieser Kohlensäuremenge kamen etwas weniger als $^4/_5$ auf die Hautatmung. Nach denselben Forschern macht die Hautatmung etwa $2^1/_2$ p. c. der gleichzeitigen Lungenatmung aus.

1) AUBERT, PFLÜGERS Arch. 6; RÖHRIG, Deutsch. klin. 1872, S. 209; FUBINI und RONCHI, MOLESCHOTT, Untersuch. z. Naturlehre **12**; BARRATT, Journ. of Physiol. **21**.

2) Vergl. HOPPE-SEYLER, Physiol. Chem., S. 580.

3) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1894 und MALYS Jahresber. **24**.

Siebzehntes Kapitel.

Chemie der Atmung.

Während des Lebens findet ein stetiger Austausch von Gasen zwischen dem Tierkörper und dem umgebenden Medium statt. Sauerstoff wird aufgenommen und Kohlensäure abgegeben. Dieser Austausch von Gasen, welchen man als Respiration bezeichnet, wird beim Menschen und den Wirbeltieren von den im Körper zirkulierenden Nahrungssäften, Blut und Lymphe, vermittelt, indem nämlich diese in stetigem Verkehr mit dem äusseren Medium einerseits und den Gewebselementen andererseits sich befinden. Ein derartiger Austausch von gasförmigen Bestandteilen kann überall da stattfinden, wo die anatomischen Verhältnisse kein Hindernis dafür abgeben, und sie kann beim Menschen im Darmkanale, durch die Haut und in den Lungen von statten gehen. Dem Gaswechsel in den Lungen gegenüber ist jedoch der schon in dem Vorigen besprochene Gaswechsel im Darmkanale und durch die Haut sehr geringfügig. Aus diesem Grunde wird in diesem Kapitel nur der Gaswechsel zwischen Blut und Lungenluft einerseits und Blut, bezw. Lymphe und Geweben andererseits besprochen. Jenen bezeichnet man oft als äussere, diesen als innere Respiration.

Die Respiration

I. Die Gase des Blutes.

Seit den bahnbrechenden Untersuchungen von Magnus und Lothar Meyer sind die Gase des Blutes wiederholt Gegenstand sorgfältiger Untersuchungen hervorragender Forscher gewesen, unter denen vor allem C. Ludwig und seine Schüler und E. Pflüger und seine Schule zu nennen sind. Durch diese Untersuchungen ist nicht nur die Wissenschaft mit einer Fülle von Tatsachen bereichert worden, sondern es haben auch die Methoden selbst eine grössere Vervollkommnung und Zuverlässigkeit erlangt. Bezüglich dieser Methoden wie auch bezüglich der Gesetze für die Absorption der Gase von Flüssigkeiten, der Dissoziation und anderer hierher gehörigen Fragen muss jedoch, da es hier nur

Blutgase.

um eine kurzgefasste Darstellung der wichtigsten Tatsachen sich handeln kann, auf ausführlichere Lehrbücher der Physiologie, der Physik und der gasanalytischen Methoden hingewiesen werden.

Die im Blute unter physiologischen Verhältnissen vorkommenden Gase sind *Sauerstoff*, *Kohlensäure*, *Stickstoff* und Spuren von Argon. Der Stickstoff kommt in nur sehr kleiner Menge, im Mittel zu 1,8 Vol. Prozent, die Menge hier wie überall in dem Folgenden bei 0^0 C und 760 mm Hg-Druck berechnet, vor. Der Stickstoff scheint im Blute, wenigstens zum unverhältnismässig grössten Teil, einfach absorbiert zu sein. Er scheint, ebenso wie das Argon, keine direkte Rolle in den Lebensvorgängen zu spielen, und seine Menge scheint in dem Blute verschiedener Gefässbezirke annähernd dieselbe zu sein.

Menge des Stickstoffes.

Anders verhält es sich mit dem Sauerstoffe und der Kohlensäure, deren Mengen bedeutenden Schwankungen unterliegen nicht nur in dem aus verschiedenen Gefässbezirken stammenden Blute, sondern auch infolge mehrerer Verhältnisse, wie einer verschiedenen Zirkulationsgeschwindigkeit, einer verschiedenen Temperatur, Ruhe und Arbeit usw. Der am meisten hervortretende Unterschied im Gasgehalte betrifft das arterielle und das venöse Blut.

Die *Menge des Sauerstoffes* im arteriellen Blute (von Hunden) beträgt im Mittel 22 Vol. Prozent (PFLÜGER). Im Menschenblut fand SETSCHENOW etwa dieselbe Menge, 21,6 Vol. Prozent. Für das Blut von Kaninchen und Vögeln hat man niedrigere Zahlen gefunden, bezw. 13,2 und 10—15 p. c. (WALTER, JOLYET). Das venöse Blut hat in verschiedenen Gefässbezirken einen sehr wechselnden Gehalt an Sauerstoff. Durch Zusammenstellung einer grossen Anzahl Analysen von verschiedenen Forschern hat ZUNTZ indessen berechnet, dass das venöse Blut des rechten Herzens als Mittel 7,15 p. c. Sauerstoff weniger als das arterielle Blut enthält.

Menge des Sauerstoffes.

Die *Menge der Kohlensäure* in dem arteriellen Blute (von Hunden) ist 30—40 Vol. Prozent (LUDWIG, SETSCHENOW, PFLÜGER, P. BERT u. a.), am häufigsten gegen 40 p. c. In dem arteriellen Blute vom Menschen fand SETSCHENOW 40,3 Vol. Prozent. Der Gehalt des venösen Blutes an Kohlensäure schwankt noch mehr (LUDWIG, PFLÜGER und deren Schüler, P. BERT, MATHIEU und URBAIN u. a.). Nach den Berechnungen von ZUNTZ soll das venöse Blut vom rechten Herzen etwa 8,2 p. c. Kohlensäure mehr als das arterielle enthalten. Die mittlere Menge dürfte zu 48 Vol. Prozent angeschlagen werden können. In dem Erstickungsblute fand HOLMGREN sogar 69,21 Vol. Prozent Kohlensäure [1]).

Menge der Kohlensäure.

Der Sauerstoff ist nur zu einem kleinen Teil absorbiert von dem Plasma oder Serum, in welchem PFLÜGER nur 0,26 p. c. Sauerstoff fand. Die Hauptmenge, d. h. fast sämtlicher Sauerstoff, ist von dem Hämoglobin locker gebunden. Die Menge Sauerstoff, welche in dem Hundeblute enthalten ist, stimmt

1) Sämtliche hier oben angeführte Zahlen findet man in dem Artikel von N. ZUNTZ, „Die Gase des Blutes“ in L. HERMANNs Handb. d. Physiol. 4. Tl. 2. S. 33—43, wo man auch ausführliche Detailangaben und die einschlägige Literatur findet.

auch tatsächlich gut mit derjenigen Menge überein, welche man, nach der sauerstoffbindenden Fähigkeit des Hämoglobins und der Menge des letzteren in dem Hundeblute zu urteilen, darin zu erwarten hätte. Inwieweit das kreisende arterielle Blut mit Sauerstoff gesättigt sei, ist schwierig zu entscheiden, weil stets unmittelbar nach dem Aderlasse eine Sauerstoffzehrung in demselben stattfindet. Dass es im Leben nicht ganz vollständig mit Sauerstoff gesättigt ist, scheint jedoch unzweifelhaft zu sein. Bindung des Sauerstoffes im Blute.

Die Kohlensäure des Blutes findet sich teils, und zwar nach den Untersuchungen von ALEX. SCHMIDT[1]), ZUNTZ[2]) und L. FREDERICQ[3]) zu mindestens $^1/_3$, in den Blutkörperchen und teils, und zwar zum grössten Teil, in dem Plasma, bezw. dem Serum. Verteilung der Kohlensäure auf Blutkörperchen und Plasma.

Die Kohlensäure der Blutkörperchen ist locker gebunden und der kohlensäurebindende Bestandteil derselben scheint einerseits das an Phosphorsäure, Oxyhämoglobin, bezw. Hämoglobin und Globulin gebundene Alkali und andererseits das Hämoglobin selbst zu sein. Dass in den roten Blutkörperchen Alkaliphosphat in solcher Menge enthalten ist, dass es für die Kohlensäurebindung von Bedeutung sein kann, ist wohl nicht zu bezweifeln, und man muss annehmen, dass aus dem Diphosphate bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure Monophosphat und Alkalibikarbonat entstehen, während bei einem niedrigeren Partiardrucke der Kohlensäure die Massenwirkung der Phosphorsäure wieder zur Geltung kommt, so dass, unter Freiwerden von Kohlensäure, eine Rückbildung von Alkalidiphosphat stattfindet. Dass der Blutfarbstoff, besonders das Oxyhämoglobin, welches aus kohlensaurem Natron Kohlensäure im Vakuum austreiben kann, wie eine Säure sich verhält, ist allgemein angenommen, und da die Globuline ebenfalls wie Säuren sich verhalten (vergl. unten), dürften auch diese Stoffe in den Blutkörperchen als Alkaliverbindungen vorkommen. Das Alkali der Blutkörperchen muss also nach dem Gesetze der Massenwirkung zwischen der Kohlensäure, der Phosphorsäure und den anderen als Säuren wirkenden Bestandteilen der Blutkörperchen — unter diesen vor allem dem Blutfarbstoffe, da das Globulin seiner geringen Menge wegen kaum von Bedeutung sein dürfte — sich verteilen. Bei grösserer Massenwirkung oder grösserem Partiardrucke der Kohlensäure muss auf Kosten des Diphosphates und der anderen Alkaliverbindungen Bikarbonat entstehen, während bei erniedrigtem Partiardrucke desselben Gases unter Entweichen von Kohlensäure das Alkalidiphosphat und die übrigen Alkaliverbindungen auf Kosten des Bikarbonates zurückgebildet werden müssen. Bindung der Kohlensäure in den roten Blutkörperchen.

Das Hämoglobin soll jedoch, wie die Untersuchungen von SETSCHENOW[4])

1) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. Math.-phys. Klasse. 1867.

2) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1867. S. 529.

3) Recherches sur la constitution du Plasma sanguin. 1878. S. 50, 51.

4) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Vergl. auch ZUNTZ in HERMANNS Handbuch. S. 76.

und ZUNTZ, vor allem aber von BOHR und TORUP[1]) gezeigt haben, selbst bei Abwesenheit von Alkali die Kohlensäure locker binden können. BOHR hat auch gefunden, dass die Dissoziationskurve des Kohlensäurehämoglobins mit der Kurve der Kohlensäureaufnahme, resp. Kohlensäureabgabe des Blutes wesentlich übereinstimmt, aus welchem Grunde BOHR und TORUP dem Hämoglobin selbst und nicht seiner Alkalverbindung eine wesentliche Bedeutung für die Kohlensäurebindung im Blute zuerkennen. Nach BOHR soll hierbei das Hämoglobin gleichzeitig Sauerstoff und Kohlensäure in der Weise binden können, dass der Sauerstoff von dem Farbstoffkerne und die Kohlensäure von dem Eiweisskomponenten gebunden wird.

Hämoglobin und Kohlensäurebindung.

Die Hauptmenge der Blutkohlensäure findet sich in dem Blutplasma oder dem Blutserum, was schon daraus erhellt, dass das Serum reicher an Kohlensäure als das entsprechende Blut selbst ist. Bei Auspumpungsversuchen an Blutserum hat man nun gefunden, dass die Hauptmenge der in demselben enthaltenen Kohlensäure an das Vakuum direkt abgegeben wird, während ein kleinerer Teil erst nach Zusatz von einer Säure ausgepumpt werden kann. Wie eine Säure wirken auch die roten Blutkörperchen, weshalb auch aus dem Blute alle Kohlensäure mittelst des Vakuums entfernt werden kann. Ein Teil der Kohlensäure ist also in dem Serum fest chemisch gebunden.

Die Kohlensäure im Plasma und Serum.

Bei Absorptionsversuchen mit Blutserum hat man weiter gefunden, dass die auspumpbare Kohlensäure zu grossem Teil locker chemisch gebunden ist, und aus dieser lockeren Bindung der Kohlensäure folgt dann weiter mit Notwendigkeit, dass das Serum auch einfach absorbierte Kohlensäure enthalten muss. Für die Bindungsform der in dem Serum, bezw. dem Plasma, enthaltenen Kohlensäure finden sich also die folgenden drei Möglichkeiten: 1. Ein Teil der Kohlensäure ist einfach absorbiert, 2. ein anderer Teil ist locker chemisch gebunden und 3. ein dritter Teil ist fest chemisch gebunden.

Bindungsformen der Kohlensäure.

Die Menge der einfach absorbierten Kohlensäure hat man nicht genau bestimmen können. Ihre Menge wird von SETSCHENOW[2]) in dem Hundeblutserum zu etwa $^1/_{10}$ von der gesamten Kohlensäuremenge des Blutes angeschlagen. Nach der Tension der Kohlensäure im Blute und dem Absorptionskoeffizienten derselben zu urteilen, scheint jedoch ihre Menge noch kleiner zu sein.

Absorbierte Kohlensäure.

Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure in dem Blutserum fällt mit dem Gehalte desselben an Alkalikarbonat zusammen. Diese Menge ist indessen nicht bekannt und sie kann weder aus der durch Titrierung gefundenen Alkalescenz noch aus dem nach Einäscherung gefundenen Alkaliüberschusse berechnet werden, weil das Alkali nicht nur an Kohlensäure, sondern auch an andere Stoffe, besonders Eiweiss, gebunden ist. Die Menge der fest chemisch gebundenen Kohlensäure kann auch nicht als Rest nach dem Auspumpen im Vakuum ohne Säurezusatz ermittelt werden, weil allem Anscheine

Fest gebundene Kohlensäure.

1) ZUNTZ l. c. S. 76; BOHR, MALYS Jahresber. 17; TORUP, ebenda.

2) Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1877. Nr. 35.

nach gewisse wie Säuren wirkenden Bestandteile des Serums dabei Kohlensäure aus dem einfachen Karbonate austreiben. Die Menge der durch das Vakuum allein, ohne Säurezusatz, nicht austreibbaren Kohlensäure des Hundeblutserums betrug in den von PFLÜGER[1]) ausgeführten Bestimmungen 4,9—9,3 Vol. Prozent.

Aus dem Vorkommen von einfachem Alkalikarbonat in dem Blutserum folgt selbstverständlich, dass ein Teil der auspumpbaren, locker gebundenen Kohlensäure des Serums als Bikarbonat vorkommen muss. Das Vorkommen dieser Verbindung in dem Blutserum ist auch direkt nachgewiesen worden. Bei Auspumpungs- wie auch bei Absorptionsversuchen verhält sich indessen das Serum in anderer Weise als eine Lösung von Bikarbonat, bezw. Karbonat entsprechender Konzentration, und nur aus dem Vorkommen von Bikarbonat in dem Serum kann also das Verhalten der locker gebundenen Kohlensäure des Serums nicht erklärt werden. Mit dem Vakuum lässt sich nämlich aus dem Serum stets reichlich mehr als die Hälfte der nicht einfach absorbierten Kohlensäure desselben entfernen, was natürlich nicht der Fall sein könnte, wenn es bei der Auspumpung nur um den Übergang von doppelt kohlensaurem Salz in das einfach saure Salz sich handelte. Da man nun weiter ausser dem Bikarbonate keine Kohlensäureverbindung in dem Serum mit Sicherheit kennt, aus welcher die Kohlensäure bei dem Evakuieren durch einfache Dissoziation freigemacht werden könnte, so wird man zu der Annahme genötigt, dass in dem Serum neben der Kohlensäure auch andere schwache Säuren enthalten sein müssen, welche mit ihr um den Besitz des Alkalis kämpfen und im Vakuum aus einfachem Karbonate die Kohlensäure verdrängen können. Die durch Auspumpen aus dem Blutserum austreibbare Kohlensäure, welche, abgesehen von der einfach absorbierten Menge, gewöhnlich als „locker chemisch gebundene Kohlensäure“ bezeichnet wird, ist also nur zum Teil in disszoiierbarer lockerer Bindung enthalten; zum anderen Teil stammt sie von dem einfachen Karbonate her, aus welchem sie beim Evakuieren durch andere schwache Säuren des Serums ausgetrieben wird.

Locker gebundene Kohlensäure.

Als solche schwache Säuren hat man teils die Phosphorsäure und teils die Globuline bezeichnet. Die Bedeutung des Alkalidiphosphates für die Kohlensäurebindung ist durch die Untersuchungen von FERNET dargetan worden; aber die Menge dieses Salzes in dem Serum ist jedoch, wenigstens in gewissen Blutarten, wie z. B. im Rinderblutserum, so gering, dass sie wohl fast ohne Bedeutung sein dürfte. Bezüglich der Globuline ist SETSCHENOW der Ansicht, dass sie zwar nicht selbst wie Säuren wirken, dass sie aber mit der Kohlensäure eine Verbindung, die Karboglobulinsäure, eingehen, welche das Alkali binden soll. Nach SERTOLI[2]), dessen Ansicht in TORUP einen Verteidiger gefunden hat,

Bedeutung der Globuline für die Kohlensäurebindung.

[1]) E. PFLÜGER, Über die Kohlensäure des Blutes. Bonn 1864. S. 11. Zit. nach ZUNTZ in HERMANNS Handbuch. S. 65.

[2]) Vergl. HOPPE-SEYLERS med.-chem. Untersuch. 3. 1868.

sollen dagegen die Globuline selbst Säuren sein, die in dem Blutserum an Alkali gebunden sind. In beiden Fällen würden also die Globuline, indirekt oder direkt, denjenigen Hauptbestandteil des Plasmas oder des Blutserums darstellen, welcher nach dem Gesetze der Massenwirkung mit der Kohlensäure um den Besitz des Alkalis kämpfen würde. Bei einem grösseren Partiardrucke der Kohlensäure entnimmt diese letztere dem Globulinalkali einen Teil des Alkalis und es entsteht Bikarbonat; bei niedrigem Kohlensäurepartiardrucke entweicht Kohlensäure und es wird dem Bikarbonate durch das Globulin Alkali entnommen.

Kohlensäure und Alkaligehalt des Blutes.

In dem Obigen ist also das Alkali als der wesentlichste und wichtigste kohlensäurebindende Bestandteil sowohl des Blutserums wie des Blutes überhaupt bezeichnet worden. Für eine solche Auffassung spricht auch der Umstand, dass der Gehalt des Blutes an Kohlensäure mit abnehmendem Alkaligehalte desselben stark abnimmt. Ein solches Verhalten findet z. B. bei Vergiftung mit Mineralsäuren statt. So fand WALTER im Blute von Kaninchen, welchen er Salzsäure in den Magen eingeführt hatte, nur 2—3 Vol. Prozent Kohlensäure. In dem komatösen Stadium der Zuckerharnruhr (Diabetes mellitus) scheint auch das Alkali des Blutes zum grossen Teil durch saure Verbindungen (β-Oxybuttersäure) gesättigt zu sein (STADELMANN, MINKOWSKI), und dem entsprechend fand MINKOWSKI[1]) auch in dem Blute eines komatösen Diabetikers nur 3,3 Vol. Prozent Kohlensäure.

Die Gase der Lymphe und Sekrete.

Gase der Lymphe.

Die Gase der Lymphe sind dieselben wie im Blutserum und jene Flüssigkeit steht bezüglich sowohl der Mengen der verschiedenen Gase wie auch der Art der Kohlensäurebindung dem Blutserum sehr nahe. Über die Gase der Menschenlymphe liegen Untersuchungen von DAENHARDT und HENSEN[2]) vor, wobei es indessen fraglich bleibt, ob die untersuchte Lymphe als eine ganz normale zu betrachten war. Die Gase normaler Hundelymphe sind zum ersten Male vom Verf.[3]) untersucht worden. Diese Gase enthielten höchstens Spuren von Sauerstoff und bestanden aus 37,4—53,1 p. c. CO_2 und 1,6 p. c. N bei 0^0 C und 760 mm Hg Druck berechnet. Die Kohlensäure war etwa zur Hälfte fest chemisch gebunden. Ihre Menge war in der Lymphe grösser als im Serum des arteriellen, aber kleiner als in dem des venösen Blutes.

Die auffallende Beobachtung von BUCHNER, dass die nach der Erstickung aufgefangene Lymphe ärmer an Kohlensäure als die des atmenden Tieres ist, erklärt ZUNTZ[4]) durch die alsbald nach dem Tode in den Geweben und speziell

1) WALTER, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **7**; STADELMANN, ebenda **17**; MINKOWSKI, Mitteil. a. d. med. Klinik in Königsberg 1888.

2) VIRCHOWS Arch. **37**.

3) Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch., math.-phys. Klasse **23**.

4) BUCHNER, Arbeiten a. d. physiol. Anstalt zu Leipzig 1876; ZUNTZ l. c. S. 85.

in den Lymphdrüsen beginnende Säurebildung, durch welche ein Teil des Alkalikarbonates in der Lymphe zersetzt wird.

Die Sekrete sind mit Ausnahme des Speichels, in welchem von PFLÜGER und KÜLZ beziehungsweise 0,6 und 1 p. c. Sauerstoff gefunden wurden, fast sauerstofffrei. Die Menge des Stickstoffes ist dieselbe wie im Blute und die Hauptmasse der Gase bildet die Kohlensäure. Die Menge der letzteren hängt hauptsächlich von der Reaktion, d. h. von der Menge des Alkalis ab. Dies geht namentlich aus den Analysen von PFLÜGER hervor. In einer stark alkalischen Galle fand er 19 p. c. auspumpbare und 54,9 p. c. fest gebundene, in einer neutralen Galle dagegen 6,6 p. c. auspumpbare und 0,8 p. c. fest gebundene Kohlensäure. Der alkalische Speichel ist ebenfalls sehr reich an Kohlensäure. Als Mittel aus zwei von PFLÜGER ausgeführten Analysen ergab sich für den Submaxillarisspeichel des Hundes ein Gehalt von 27,5 p. c. auspumpbarer und 47,4 p. c. chemisch gebundener oder im ganzen von 74,9 p. c. Kohlensäure. In dem Parotisspeichel des Menschen fand KÜLZ [1]) in maximo 65,78 p. c. Kohlensäure, von denen 3,31 p. c. auspumpbar und 62,47 p. c. fest chemisch gebunden waren. Aus diesen und anderen Angaben über die Mengen der auspumpbaren und der chemisch gebundenen Kohlensäure in den alkalischen Sekreten folgt, dass in ihnen wenigstens nicht in merkbarer Menge irgend welche, den Eiweisskörpern des Blutserums analog, d. h. als schwache Säuren, wirkende Stoffe vorkommen. Gase der Sekrete.

Die sauren oder jedenfalls nicht alkalischen Sekrete, Harn und Milch, enthalten dagegen bedeutend weniger Kohlensäure, die fast ihrer ganzen Menge nach auspumpbar ist und die zum Teil von dem Natriumphosphate locker gebunden zu sein scheint. Die von PFLÜGER in Milch nnd Harn für die Gesamtkohlensäure gefundenen Zahlen waren bezw. 10 und 18,1—19,7 p. c. CO_2.

Über den Gasgehalt pathologischer Transsudate liegen besondere Untersuchungen von EWALD [2]) vor. Er fand in diesen Flüssigkeiten von Sauerstoff nur Spuren oder jedenfalls nur sehr geringfügige Mengen, von dem Stickstoffe aber etwa dieselben Mengen wie im Blute. Der Gehalt an Kohlensäure war grösser als in der Lymphe (von Hunden) und in einigen Fällen sogar grösser als in dem Erstickungsblute (Hundeblut). Die Spannung der Kohlensäure war grösser als im venösen Blute. In den Exsudaten nimmt der Gehalt an Kohlensäure, namentlich an fest gebundener, mit dem Alter der Flüssigkeit zu, wogegen umgekehrt die Gesamtmenge Kohlensäure und besonders die Menge der fest gebundenen mit dem Gehalte an Eiterkörperchen abnimmt. Gasgehalt der Transsudate.

1) PFLÜGER, in seinem Arch. 1 u. 2; KÜLZ, Zeitschr. f. Biologie 23. Es scheint, als wären die Zahlen vo KÜLZ nicht bei 760 mm Hg, sondern bei 1 m berechnet worden.

2) C. A. EWALD, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1873 u. 1876.

II. Der Gasaustausch zwischen dem Blute einerseits und der Lungenluft und den Geweben andererseits.

In der Einleitung (Kap. 1, S. 3) ist schon hervorgehoben worden, dass man heutzutage, namentlich infolge der Untersuchungen von PFLÜGER und seinen Schülern, der Ansicht ist, dass die Oxydationen im Tierkörper nicht in den Flüssigkeiten und Säften verlaufen, sondern an die Formelemente und Gewebe gebunden sind. Es ist allerdings wahr, dass im Blute selbst Oxydationen, wenn auch in geringem Umfange, verlaufen; aber diese Oxydationen rühren, wie es scheint, wesentlich von den Formelementen des Blutes her und sie widersprechen nicht dem obigen Satze, dass die Oxydationen fast ausschliesslich in Zellen und der Hauptsache nach in den Geweben verlaufen.

Ort der Oxydationen.

Der Gaswechsel in den Geweben, den man auch als „innere Atmung" bezeichnet hat, besteht hauptsächlich darin, dass aus dem Blute in den Kapillaren Sauerstoff in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt die Hauptmasse der Blutkohlensäure aus den Geweben stammt und aus ihnen in das Blut der Kapillaren übergeht. Der Gaswechsel in den Lungen, den man als „äussere Atmung" bezeichnet hat, muss umgekehrt, wie ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, darin bestehen, dass das Blut aus der Lungenluft Sauerstoff aufnimmt und an dieselbe Kohlensäure abgibt. Dies schliesst natürlich nicht aus, dass in den Lungen wie in jedem anderen Gewebe eine innere Atmung, also eine Verbrennung unter Aufnahme von Sauerstoff und Kohlensäurebildung stattfindet. Nach BOHR und HENRIQUES[1]) sollen die Lungen sogar einen so grossen Anteil an dem gesamten Stoffwechsel haben, dass bis zu 68 p. c. desselben auf die Lungen kommen können.

Äussere und innere Atmung.

Welcher Art sind nun die bei diesem doppelten Gaswechsel sich abspielenden Prozesse? Ist der Gasaustausch einfach die Folge der ungleichen Spannung der Gase im Blute einerseits und Lungenluft, bezw. Geweben andererseits? Gehen die Gase also, den Gesetzen der Diffusion entsprechend, von dem Orte des höheren Druckes zu dem des niedrigeren über oder sind hierbei auch andere Kräfte und Prozesse wirksam?

Triebkräfte des Gaswechsels.

Diese Fragen fallen der Hauptsache nach mit einer anderen, nämlich mit der nach der Spannung des Sauerstoffes und der Kohlensäure im Blute, bezw. in Lungenluft und Geweben zusammen.

Der Sauerstoff kommt zum unverhältnismässig grössten Teil als Oxyhämoglobin im Blute vor, und für die Lehre von der Spannung des Sauerstoffes im Blute müssen also die Gesetze der Dissoziation des Oxyhämoglobins von fundamentaler Bedeutung sein.

Wenn man sich erinnert, dass nach BOHR dasjenige, was man allgemein Oxyhämoglobin nennt, ein Gemenge von Hämoglobinen ist, die bei einem und demselben Sauerstoffdrucke verschiedene Sauerstoffmengen binden können, und ferner, dass es nach SIEGFRIED ausser dem Oxyhämoglobin noch eine andere, dissoziable Sauerstoffverbindung des Hämoglobins, nämlich

1) Zentralbl. f. Physiol. 6 und MALYs Jahresber. 27.

das Pseudohämoglobin, gibt, so könnte es scheinen, als wären mehrere wichtige Vorfragen erst zu lösen, bevor man zu einer Diskussion der Dissoziationsverhältnisse des Oxyhämoglobins übergehen könne. Da indessen die eben genannten Angaben zum Teil bestritten und zum Teil noch nicht eingehend nachgeprüft worden sind, so dürfte es wohl berechtigt sein, in der folgenden Darstellung von den obigen Angaben vorläufig abzusehen und an die übrigen, allgemein als zuverlässig und massgebend angesehenen Angaben sich zu halten.

Für das Verständnis der Gesetze, nach welchen die Sauerstoffaufnahme von dem Blute in den Lungenalveolen geschieht, müssen unter den bisher ausgeführten Untersuchungen über die Dissoziation des Oxyhämoglobins besonders diejenigen von grossem physiologischem Interesse sein, welche auf die Dissoziation bei Körpertemperatur sich beziehen. Solche Untersuchungen sind von mehreren Forschern und besonders von G. HÜFNER[1]) ausgeführt worden. Er hat in erster Linie die wichtige Tatsache festgestellt, dass eine Lösung frisch dargestellter reiner Oxyhämoglobinkristalle in bezug auf die Dissoziation des Oxyhämoglobins durchaus nicht anders sich verhält als frisches defibriniertes Blut. Er hat ferner gezeigt, dass die Dissoziation auch von der Konzentration derart abhängig ist, dass bei einem gegebenen Drucke eine verdünntere Lösung stärker als eine mehr konzentrierte dissoziiert wird. Für Lösungen, deren Gehalt an Oxyhämoglobin 14 p. c. war, fand er, dass bei + 35° C und einem Sauerstoffpartiardruck von 75 mm Hg die Dissoziation überhaupt nur sehr unbedeutend und nur wenig stärker als bei einem Partiardrucke von 152 mm ist. In jenem Falle waren nämlich von dem gesamten Farbstoff 96,89 p. c. als Oxyhämoglobin und 3,11 p. c. als Hämoglobin vorhanden, während in diesem Falle dagegen, also bei 152 mm Druck, die entsprechenden Zahlen 98,42 und 1,58 p. c. waren. Erst von einem Sauerstoffpartiardrucke von etwa 75 mm Hg nach abwärts fängt die Dissoziation an stärker zu werden und dementsprechend die Menge des reduzierten Hämoglobins anzuwachsen; aber selbst bei einem Sauerstoffpartiardruck von 50 mm Hg betrug die Menge des Hämoglobins nur 4,6 p. c. von dem gesamten Farbstoffgehalte. Dissoziation des Oxyhämoglobins.

Aus diesen und älteren Versuchen von HÜFNER[2]), die bei 35 oder 39° C angestellt wurden, folgt also, dass der Sauerstoffpartiardruck auf die Hälfte des in der atmosphärischen Luft herrschenden Druckes sinken kann, ohne dass der Sauerstoffgehalt eines Blutes oder einer entsprechend konzentrierten Oxyhämoglobinlösung dadurch wesentlich beeinflusst wird. Dies stimmt auch gut mit den Erfahrungen von FRÄNKEL und GEPPERT[3]) über die Wirkung des erniedrigten Luftdruckes auf den Sauerstoffgehalt des Blutes beim Hunde. Bei einem Luftdrucke von 410 mm Hg fanden sie noch den Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes normal. Bei einem Luftdrucke von 378—365 mm war er ein wenig herabgesetzt, und erst bei einer Erniedrigung des Druckes auf 300 mm wurde eine bedeutende Verminderung desselben beobachtet. Als unterste Grenze des Sauerstoffdruckes in der Alveolarluft, bei welcher der Stoffumsatz qualitativ und Wirkung des erniedrigten Sauerstoffdruckes.

1) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1890, wo HÜFNER auch seine früheren Arbeiten über diesen Gegenstand zitiert.

2) Ebenda 1890.

3) Über die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883

quantitativ normal ablaufen kann, hat A. LOEWY [1]) einen Druck gleich 30 mm Hg gefunden. Den Grund, warum der Stoffwechsel beim Sinken der alveolaren Sauerstoffspannung unter diesen Wert die für die Gewebsdyspnoe charakteristischen Merkmale annimmt, sieht er in einer so bedeutenden Zunahme der Dissoziation des Oxyhämoglobins, dass eine hinreichende Sauerstoffmenge nicht mehr den Geweben zugeführt werden kann. Diese Annahme befindet sich indessen im Widerspruch mit den Untersuchungen HÜFNERS über die Dissoziation des Oxyhämoglobins, nach welchen bei einem Sauerstoffpartiardrucke von 30 mm Hg das Hämoglobin immer noch zu etwa 92 p. c. mit Sauerstoff gesättigt sein soll. Aus dem Grunde hat LOEWY an Menschenblut neue Untersuchungen über die Dissoziation des Oxyhämoglobins ausgeführt und dabei andere Werte als HÜFNER erhalten. Bei einem Sauerstoffdrucke von 36—37 mm Hg fand er nie eine Sättigung über 80 p. c. Bei einem Drucke von 35 mm war die Sättigung etwa 77 p. c. (bei HÜFNER 93 p. c.); bei 30 mm 75 p. c. (bei HÜFNER 92 p. c.); bei 25 mm 65 p. c. (bei HÜFNER etwa 91 p. c.) und bei 22—23 mm etwa 58 p. c. Als Erklärung dieser Differenzen in den Befunden der zwei Forscher führt LOEWY wenigstens andeutungsweise die Möglichkeit an, dass ein Unterschied in der Bindungsfähigkeit für Sauerstoff zwischen kristallisiertem Hämoglobin und dem Hämoglobin des frischen Blutes bestehen könnte. Demgegenüber ist aber hervorzuheben, dass, wie schon oben angegeben wurde, nach besonderen Untersuchungen von HÜFNER eine Lösung frisch dargestellter Oxyhämoglobinkristalle in bezug auf die Dissoziation des Oxyhämoglobins durchaus nicht anders als frisches, defibriniertes Blut sich verhält. Die obigen Differenzen lassen sich also noch nicht befriedigend erklären.

Dissoziation des Oxyhämoglobins.

Die Sauerstoffaufnahme aus der Luft ist übrigens nach ROSENTHAL [2]), selbst innerhalb nicht extremer Grenzen, nicht so unabhängig von dem Sauerstoffgehalte, wie man auf Grund der Untersuchungen von REGNAULT und REISET allgemein angenommen hat. ROSENTHAL hat nämlich gefunden, dass, wenigstens bei raschem Wechsel des Sauerstoffgehaltes der Luft, die Sauerstoffaufnahme bei vermindertem Sauerstoffgehalt ab- und bei vermehrtem zunimmt. Da die Kohlensäureausscheidung hierbei sich nicht entsprechend ändert, muss nach ROSENTHAL bei vermehrter Sauerstoffaufnahme der Sauerstoff in den Geweben sich aufspeichern, während bei verminderter Sauerstoffaufnahme dagegen das Defizit aus dem Reservesauerstoffvorrate der Gewebe gedeckt wird. Jede Zelle soll nämlich Stoffe enthalten, welche den Sauerstoff fixieren und bei Bedarf wieder freigeben können. Dieser Sauerstoff wird von ROSENTHAL intrazellulärer Sauerstoff genannt.

Sauerstoffaufnahme.

Aus dem hohen Sauerstoffgehalte, bezw. Oxyhämoglobingehalte des arteriellen Blutes kann man den Schluss ziehen, dass die Spannung des Sauerstoffes in dem arteriellen Blute eine verhältnismässig hohe sein muss. Auf Grund der

1) A. LOEWY, Untersuch. über die Respiration und Zirkulation etc., Berlin (HIRSCHWALD) 1895; ferner Zentralbl. f. Physiol. **13**, S. 449 und Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1900.
2) Ebenda 1898 und (besonders) 1902.

Untersuchungen mehrerer Forscher, wie P. BERT, HERTER[1]) und HÜFNER, die teils an lebenden Tieren und teils mit Blut oder Hämoglobinlösungen experimentiert haben, setzt man auch allgemein die Spannung des Sauerstoffes im arteriellen Blute bei Körpertemperatur gleich einem Sauerstoffpartiardrucke von 75—80 mm Hg. Sauerstoffspannung im arteriellen Blute

Mit diesen Zahlen hat man nun die Spannung des Sauerstoffes in der Lungenluft zu vergleichen.

Über die Zusammensetzung sowohl der inspirierten atmosphärischen Luft wie auch der Exspirationsluft liegen zahlreiche Untersuchungen vor, und man kann sagen, dass diese zwei Luftarten bei 0^0 C und einem Drucke von 760 mm Hg als Mittel folgende Zusammensetzung in Volumprozenten haben. Zusammensetzung der Respirationsluft.

	Sauerstoff	Stickstoff	Kohlensäure
Atmosphärische Luft .	20,96	79,02	0,03
Exspirationsluft . . .	16,03	79,59	4,38

Der Partiardruck des Sauerstoffes in der atmosphärischen Luft entspricht also bei dem mittleren Barometerstande von 760 mm einem Drucke von rund 160 mm Hg. Der Verlust an Sauerstoff, den die Inspirationsluft infolge der Respiration erfährt, beträgt also etwa 4,93 p. c., während die Exspirationsluft etwa hundertmal soviel Kohlensäure wie die Inspirationsluft enthält.

Die Exspirationsluft ist indessen bekanntlich ein Gemenge von Alveolarluft mit den in den Luftwegen zurückgebliebenen Resten von inspirierter Luft; und für den Gasaustausch in den Lungen kommt also in erster Linie die Zusammensetzung der Alveolarluft in Betracht. Über die Zusammensetzung der letzteren beim Menschen liegen keine direkten Bestimmungen, sondern nur ungefähre Berechnungen vor. Aus dem von VIERORDT bei normaler Respiration gefundenen mittleren Kohlensäuregehalte der Exspirationsluft, 4,63 p. c., hat ZUNTZ[2]) den wahrscheinlichen Wert des Kohlensäuregehaltes in der Alveolarluft gleich 5,44 p. c. berechnet. Wollte man, von diesem Werte ausgehend, unter der Voraussetzung, dass der Stickstoffgehalt der Alveolarluft nicht wesentlich von dem der Exspirationsluft abweicht, den Mindergehalt der Alveolarluft an Sauerstoff, der Inspirationsluft gegenüber, gleich 6 p. c. annehmen, so würde also die Alveolarluft rund 15 p. c. Sauerstoff enthalten, was einem Partiardrucke von 115 mm Hg entspricht. Die Alveolarluft.

Über die Zusammensetzung der Alveolarluft beim Hunde liegen dagegen direkte Bestimmungen von PFLÜGER und seinen Schülern WOLFFBERG und NUSSBAUM[3]) vor. Diese Bestimmungen, welche zeigten, dass die Alveolarluft in der Tat nicht bedeutend reicher an Kohlensäure als die Exspirationsluft ist, sind mittelst des sogenannten *Lungenkatheters* ausgeführt worden. Alveolarluft.

Das Prinzip ihres Verfahrens war folgendes. Durch Einführung eines Katheters von besonderer Konstruktion in einen Ast des einen Bronchus kann der entsprechende Lungenlappen luftdicht abgesperrt werden, während in dem anderen Lappen derselben Lunge und

1) BERT, La pression barométrique, Paris 1878; HERTER, Zeitschr. f. physiol. Chem. 3.
2) Vergl. ZUNTZ l. c. S. 105 u. 106.
3) WOLFFBERG, PFLÜGERS Arch. 6; NUSSBAUM, ebenda 7.

Katheterisierung der Lunge.

in der anderen Lunge die Ventilation ungehindert vor sich geht, so dass keine Kohlensäurestauung im Blute zu stande kommt. Wenn die Absperrung so lange gedauert hat, dass ein vollständiger Ausgleich zwischen den Gasen des Blutes und der abgesperrten Lungenluft anzunehmen ist, wird durch den Katheter eine Probe dieser Lungenluft herausgenommen und analysiert.

WOLFFBERG und NUSSBAUM fanden in der mit dem Katheter herausgenommenen Luft im Mittel 3,6 p. c. CO_2. NUSSBAUM hat in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmt. Er fand hierbei fast identische Zahlen, nämlich eine Kohlensäurespannung von 3,84 bezw. 3,81 p. c. einer Atmosphäre, was also zeigt, dass vollkommenes Gleichgewicht zwischen Blut- und Lungengasen in der abgesperrten Lungenpartie sich hergestellt hatte. Nach diesen Untersuchungen kann man also den Sauerstoffgehalt der Alveolarluft beim Hunde zu etwa 16 p. c. berechnen, was einem Sauerstoffpartiardrucke von rund 122 mm Hg entspricht. Dieser Druck ist bedeutend höher als die Sauerstofftension im arteriellen Blute und die Sauerstoffaufnahme aus der Lungenluft würde also einfach nach den Gesetzen der Diffussion geschehen können.

Alveolarluft beim Hunde.

Nach BOHR[1]) verhält sich indessen die Sache ganz anders und die Lunge soll nach ihm bei der Sauerstoffaufnahme aktiv wirksam sein.

Er experimentierte an Hunden und er liess das Blut, dessen Gerinnung durch Injektion von Peptonlösung oder Blutegelinfus verhindert wurde, durch einen, von ihm Hämataerometer genannten Apparat aus der einen durchschnittenen Karotis in die andere zurück oder aus der Arteria cruralis in die entsprechende Vena cruralis zurückfliessen. Der Apparat, welcher eine Modifikation der LUDWIGschen Stromuhr darstellt, gestattet nach BOHR einen vollständigen Austausch zwischen den Gasen des durch ihn zirkulierenden Blutes und einem in dem Apparate eingeschlossenen Gasgemenge, dessen Zusammensetzung am Anfange des Versuches bekannt war und nach eingetretenem Diffusionsgleichgewicht zwischen Blut und Gasmischung durch Analyse ermittelt wurde. In dieser Weise wurde die Spannung des Sauerstoffes wie der Kohlensäure im zirkulierenden arteriellen Blute bestimmt. Während der Versuche wurde auch die Zusammensetzung der Ein- und Ausatmungsluft bestimmt, die Zahl der Atemzüge annotiert und die Grösse des respiratorischen Gaswechsels gemessen. Um einen Vergleich zu ermöglichen zwischen den Gasspannungen im Blute und in einer Exspirationsluft, deren Zusammensetzung der unbekannten Zusammensetzung der Alveolarluft jedenfalls näher als der der gewöhnlichen Exspirationsluft stand, wurde durch besondere Rechnung die Zusammensetzung der ausgeatmeten Luft in dem Augenblicke ermittelt, in welchem dieselbe die Bifurkatur der Trachea passierte. Mit der Tension der Gase in dieser „Bifurkaturluft“ konnte also die Tension der Gase im Blute verglichen werden und zwar so, dass der Vergleich in beiden Fällen denselben Zeitraum betraf.

Versuche von Bohr.

Als Mass für die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute erhielt BOHR bei dieser Versuchsanordnung auffallend hohe Zahlen, die in den verschiedenen Versuchen zwischen 101 und 144 mm Hg-Druck schwankten. In den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft war in 8 Fällen von 9 und in den Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft in 4 Fällen von 5 die Sauerstoffspannung im arteriellen Blute höher als in der Bifurkaturluft. Die grösste Differenz, um welche die Sauerstoffspannung höher im Blute als in der Lungenluft war, betrug 38 mm Hg.

Sauerstoffspannung nach Bohr.

Nach BOHR kann man also nicht einfach die Sauerstoffaufnahme aus der Lungenluft in das Blut durch den höheren Partiardruck des Sauerstoffes in derselben annehmen. Die Spannungsdifferenz an den zwei Seiten der Alveolar-

[1]) Skand. Arch. f. Physiol. 2.

wand kann folglich nach ihm jedenfalls nicht die einzige Kraft sein, welche die Wanderung des Sauerstoffes durch das Lungengewebe bedingt, und die Lunge selbst muss nach BOHR bei der Sauerstoffaufnahme eine noch unbekannte spezifische Wirkung ausüben.

Gegen diese Versuche und Anschauungen von BOHR haben HÜFNER und FREDERICQ[1]) die Einwendung gemacht, dass in den fraglichen Versuchen vollständiges Gleichgewicht zwischen der Luft in dem Apparate und den Gasen im Blute wahrscheinlich nicht eingetreten sei. FREDERICQ hat seine Einwendungen durch neue Versuche erhärtet, welche gegen die Beweiskraft der BOHRschen Versuche sprechen. Auf der anderen Seite haben aber HALDANE und SMITH[2]) nach einem ganz anderen Prinzipe Untersuchungen ausgeführt, welche mit der gewöhnlichen Lehre von der Sauerstoffaufnahme in den Lungen im Widerspruche sich befinden. Einwendungen gegen die Versuche Bohrs.

Das Prinzip der Methode von HALDANE ist folgendes. Man lässt das Versuchsindividuum Luft, die eine genau bekannte, sehr kleine Menge Kohlenoxyd (0,045–0,06 p. c.) enthält, so lange atmen, bis keine weitere Absorption von Kohlenoxyd stattfindet und die, durch ein besonderes Titrationsverfahren zu bestimmende prozentige Sättigung des Hämoglobins im arteriellen Blute mit Kohlenoxyd konstant geworden ist. Diese prozentige Sättigung ist abhängig von der Relation zwischen der Tension des Sauerstoffes im Blute und der, aus der Zusammensetzung der Einatmungsluft bekannten Tension des Kohlenoxydes. Wenn die letztere und die prozentige Sättigung mit Kohlenoxyd und Sauerstoff bekannt sind, lässt sich also umgekehrt die Tension des Sauerstoffes im Blute leicht berechnen. Untersuchungen von Haldane und Smith.

HALDANE und SMITH berechneten die Tension des Sauerstoffes im arteriellen Blute des Menschen zu im Mittel 26,2 p. c. einer Atmosphäre, d. h. gleich rund 200 mm Hg. In Übereinstimmung mit der Ansicht BOHRS kann also nach ihnen die Diffusion allein nicht den Übergang des Sauerstoffes aus den Lungen in das Blut erklären und diese Frage ist also einer fortgesetzten Prüfung sehr bedürftig.

Wie das aus verschiedenen Blutproben dargestellte Hämoglobin nach BOHR nicht immer auf jedes Gramm gleichgrosse Sauerstoffmengen aufnimmt, so kann nach ihm auch das Hämoglobin innerhalb der Blutkörperchen ein ähnliches Verhalten zeigen. Als spezifische Sauerstoffmenge bezeichnet BOHR[3]) deshalb die Sauerstoffmenge (bei 0° C und 760 mm Hg-Druck gemessen), welche pro 1 g Hämoglobin von dem Blute bei + 15° C und einem Sauerstoffdrucke von 150 mm Hg aufgenommen wird. Diese Menge kann nach BOHR eine verschiedene sein nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch in verschiedenen Gefässgebieten desselben Tieres, und sie kann auch experimentell — durch Aderlässe, Einatmung von sauerstoffarmer Luft oder Vergiftungen — verändert werden. Es ist nun einleuchtend, dass eine und dieselbe Menge Sauerstoff im Blute — sonst alles gleich — eine verschiedene Spannung haben muss, je nachdem die spezifische Sauerstoffmenge grösser oder kleiner ist. Die Spannung des Sauerstoffes würde also nach BOHR ohne Änderung der Sauerstoffmenge im Blute verändert werden können, und der Tierkörper muss also nach BOHR über Mittel verfügen, durch welche in den Geweben ohne Änderung der im Blute vorhandenen Sauerstoffmenge die Spannung des Sauerstoffes innerhalb ganz kurzer Zeiträume variiert werden kann. Die grosse Bedeutung einer solchen Fähigkeit der Gewebe für die Respirationsvorgänge ist ohne weiteres einleuchtend; aber es dürfte noch zu früh sein, über diese Angaben und Untersuchungen von BOHR ein bestimmtes Urteil abzugeben. Spezifische Sauerstoffmenge.

Die Spannung der Kohlensäure im Blute ist auf verschiedene Weise von

1) HÜFNER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1890; FREDERICQ, Zentralbl. f. Physiol. 7 und Travaux du laboratoire de l'institut de physiologie de Liège 5, 1896.

2) HALDANE, Journ. of Physiol. 18; mit SMITH, ebenda 20.

3) BOHR, Zentralbl. f. Physiol. 4.

PFLÜGER und seinen Schülern, WOLFFBERG, STRASSBURG und NUSSBAUM[1]) bestimmt worden.

Die aerotonometrische Methode.

Nach der aerotonometrischen Methode lässt man das Blut direkt aus der Arterie oder Vene durch ein Glasrohr fliessen, welches ein Gasgemenge von bekannter Zusammensetzung enthält. Ist die Spannung der Kohlensäure in dem Blute grösser als in dem Gasgemenge, so gibt das Blut an letzteres Kohlensäure ab, während es in entgegengesetztem Falle Kohlensäure aus dem Gasgemenge aufnimmt. Durch Analyse des Gasgemenges nach beendeter Blutdurchleitung lässt sich also feststellen, ob die Spannung der Kohlensäure im Blute grösser, resp. kleiner als in dem Gasgemenge gewesen ist; und durch eine hinreichend grosse Anzahl von Bestimmungen, besonders wenn der Kohlensäuregehalt des Gasgemenges von Anfang an der wahrscheinlichen Tension dieses Gases im Blute möglichst genau entsprechend gewählt wird, kann auf diese Weise die Spannung der Kohlensäure im Blute ermittelt werden.

Tension der Kohlensäure im Blute.

Nach der aerotonometrischen Methode ist die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute im Mittel zu 2,8 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 21 mm Hg entsprechend, von STRASSBURG bestimmt worden. In dem Blute aus dem rechten Herzen fand NUSSBAUM eine Kohlensäurespannung von 3,81 p. c. einer Atmosphäre, einem Drucke von 28,95 mm entsprechend. STRASSBURG, welcher an nicht tracheotomierten Hunden experimentierte, bei welchen die Ventilation der Lungen also weniger lebhaft war und die Kohlensäure folglich weniger leicht aus dem Blute entfernt wurde, fand in dem venösen Herzblute eine Kohlensäurespannung von 5,4 p. c. einer Atmosphäre, was einem Partiardrucke von 41,04 mm Hg gleichkommt.

Eine andere Methode besteht in der schon oben S. 617 besprochenen Katheterisation eines Lungenlappens. In der nach diesem Verfahren gewonnenen Lungenluft fanden WOLFFBERG und NUSSBAUM im Mittel 3,6 p. c. CO_2. NUSSBAUM, der, wie oben erwähnt wurde, in einem Falle gleichzeitig mit der Katheterisation der Lunge auch die Kohlensäurespannung in dem Blute aus dem rechten Herzen bestimmte, fand die fast identischen Zahlen 3,84 bezw. 3,81 p. c.

Kohlensäurespannung nach Bohr.

Auch hinsichtlich der Kohlensäurespannung ist indessen BOHR in seinen oben S. 618 erwähnten Versuchen zu anderen Zahlen gelangt. In elf Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft schwankte die Kohlensäurespannung im arteriellen Blute von 0—38 mm Hg und in fünf Versuchen mit Einatmung von kohlensäurehaltiger Luft von 0,9—57,8 mm Hg. Ein Vergleich der Kohlensäurespannungen in dem Blute und der Bifurkaturluft ergab in mehreren Fällen einen grösseren Kohlensäuredruck in der Lungenluft als in dem Blute, und als Maximum betrug die Differenz zu gunsten der Lungenluft in den Versuchen mit Einatmung von atmosphärischer Luft 17,2 mm. Da die Alveolenluft reicher an Kohlensäure als die Bifurkaturluft ist, so beweisen nach BOHR diese Versuche unzweifelhaft, dass in ihnen die Wanderung der Kohlensäure dem höheren Drucke entgegen stattgefunden hat.

Diesen Untersuchungen gegenüber hat indessen FRÉDERICQ[2]) für die Kohlensäurespannung im arteriellen Peptonblute dieselben Zahlen erhalten, die

---

1) WOLFFBERG, PFLÜGERS Arch. 6; STRASSBURG, ebenda; NUSSBAUM, ebenda 7.

2) Vergl. Fussnote 1, S. 619.

PFLÜGER und seine Schüler für normales Blut fanden. WEISGERBER[1]) hat ferner in FRÉDERICQs Laboratorium Versuche an Tieren, die ein kohlensäurereiches Luftgemenge respirierten, angestellt, und diese Versuche sprechen zu gunsten der PFLÜGERschen Theorie der Atmung. In neuerer Zeit sind auch von FALLOISE mit dem FRÉDERICQschen Aeorotonometer Bestimmungen der Kohlensäurespannung im venösen Blute ausgeführt worden. Die Kohlensäurespannung wurde hier gleich 6 p. c. einer Atmosphäre und also etwas höher als von den Schülern PFLÜGERS gefunden. Auffallend erscheinen auch die von BOHR erhaltenen niedrigen Zahlen für die Kohlensäurespannung, wenn man sich erinnert, dass GRANDIS in dem Peptonblute, welches, wie LAHOUSSE und BLACHSTEIN[2]) gezeigt haben, arm an Kohlensäure ist, eine hohe Kohlensäurespannung gefunden hat. Kohlensäurespannung.

GRANDIS[3]) hat beobachtet, dass die Tension der Blutgase durch Konzentration des Blutes vermehrt wird. Da nun das Blut durch eine gesteigerte Wasserabgabe in den Lungen eingedickt wird, kann dort eine vorübergehende Steigerung der Tension der Blutgase stattfinden, durch welche man nach GRANDIS vielleicht den von BOHR und HALDANE beobachteten grossen Unterschied zwischen der Tension der Kohlensäure des Blutes und der der Kohlensäure in der Luft der Lungenbläschen erklären könnte.

Für die Ausscheidung der Kohlensäure in den Lungen hat man auch dem Sauerstoffe eine gewisse Bedeutung zuerkennen wollen, indem man ihm nämlich eine austreibende Wirkung auf die Kohlensäure aus ihren Verbindungen im Blute zugeschrieben hat. Diese, zuerst von HOLMGREN gemachte Annahme hat später in WERIGO[4]) einen Vertreter gefunden. Dieser Forscher hat an lebenden Tieren sinnreich ausgedachte Experimente angestellt, in denen er die beiden Lungen des Tieres gesondert atmen liess, die eine mit Wasserstoff und die andere mit reinem Sauerstoff oder einem sauerstoffreichen Gasgemische. Er fand hierbei in der aus den Lungen herausgesaugten Luft stets eine grössere Kohlensäurespannung bei Gegenwart von Sauerstoff, und er zieht aus seinen Versuchen den Schluss, dass der aus den Lungenalveolen in das Blut übergehende Sauerstoff die Kohlensäurespannung erhöht. Durch diese Wirkung wird nach WERIGO der Sauerstoff ein mächtiger Hilfsfaktor für die Kohlensäureausscheidung, und nach ihm ist es also nicht nötig, eine spezifische Wirkung der Lunge selbst bei diesem Prozesse anzunehmen. Wirkung des Sauerstoffes auf die Kohlensäurespannung.

Gegen die Untersuchungen von WERIGO sind indessen von ZUNTZ[5]) schwerwiegende, durch Experimente noch nicht zurückgewiesene Einwendungen erhoben worden, und die Frage ist also noch eine offene.

Auch hinsichtlich der Kohlensäureausscheidung in den Lungen liegen also die Verhältnisse noch nicht ganz klar, und man muss auch über diese Frage weitere Untersuchungen abwarten.

---

1) Zentralbl. f. Physiol. **10**, S. 482.

2) GRANDIS, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1891; LAHOUSSE, ebenda 1889; BLACHSTEIN, ebenda 1891; FALLOISE, vergl. MALYS Jahresber. **32**.

3) Vergl. MALYs Jahresber. **30**.

4) HOLMGREN, Wiener Sitzungsber. **48**; WERIGO, PFLÜGERS Arch. **51** u. **52**.

5) Ebenda **52**.

Nach dem oben S. 614 von der inneren Atmung Gesagten muss diese hauptsächlich darin bestehen, dass in den kapillaren Sauerstoff aus dem Blute in die Gewebe hinein überwandert, während umgekehrt Kohlensäure aus den Geweben in das Blut übergeht.

Innere Atmung.

Die Behauptung von ESTOR und SAINT PIERRE, dass der Sauerstoffgehalt des Blutes in den Arterien mit der Entfernung vom Herzen abnehme, ist von PFLÜGER[1]) als irrtümlich erwiesen worden, und die Sauerstoffspannung im Blute bei dessen Eintritt in die Kapillaren muss also eine hohe sein. Dem gegenüber sind die Gewebe als fast oder ganz sauerstofffrei anzusehen, und es muss also hinsichtlich des Sauerstoffes eine bedeutende Druckdifferenz zwischen Blut und Geweben bestehen. Die Möglichkeit, dass dieser Druckunterschied hinreichend ist, um den Geweben die nötige Menge Sauerstoff zuzuführen, unterliegt wohl auch keinem Zweifel.

Tension der Kohlensäure in den Geweben.

Bezüglich der Kohlensäurespannung in den Geweben muss man a priori annehmen, dass sie höher als in dem Blute sein muss. Dem ist auch so. In dem Harne von Hunden und in der Galle fand STRASSBURG[2]) eine Kohlensäurespannung von 9 bezw. 7 p. c. einer Atmosphäre. Derselbe Forscher hat weiter einem lebenden Hunde atmosphärische Luft in eine abgebundene Darmschlinge injiziert und nach kurzer Zeit eine herausgenommene Luftprobe analysiert. Er fand eine Kohlensäurespannung von 7,7 p. c. einer Atmosphäre. Die Kohlensäurespannung in den Geweben ist also bedeutend grösser als in dem venösen Blute, und es steht also nichts der Auffassung im Wege, dass die Kohlensäure einfach nach den Gesetzen der Diffusion aus den Geweben in das Blut hinüberdiffundiere.

Gase in der Schwimmblase der Fische.

Dass bei Tieren indessen auch eine wahre Sekretion von Gasen vorkommen kann, geht aus der Zusammensetzung und dem Verhalten der Gase in der Schwimmblase der Fische hervor. Diese Gase bestehen aus Sauerstoff und Stickstoff mit höchstens nur kleinen Mengen Kohlensäure. Bei Fischen, die in geringen Tiefen leben, ist der Sauerstoffgehalt zwar gewöhnlich nicht höher als in der Atmosphäre; bei Fischen, die in grösseren Tiefen leben, kann er dagegen nach BIOT u. a. sehr beträchtlich werden und sogar über 80 p. c. betragen. MOREAU hat ferner gefunden, dass nach Entleerung der Schwimmblase mittels Troikart nach einiger Zeit in ihr neue Luft sich ansammelt, die viel reicher an Sauerstoff als die atmosphärische ist und deren Gehalt daran sogar auf 85 p. c. ansteigen kann. BOHR, der diese Angaben weiter geprüft und bestätigt hat, fand ferner, dass diese Gasansammlung unter dem Einflusse des Nervensystemes steht, indem sie nämlich nach Durchtrennung gewisser Zweige des Nervus vagus ausbleibt. Dass es hier um eine Sekretion und nicht um eine Diffusion von Sauerstoff sich handelt ist offenbar. In neuerer Zeit hat auch JAEGER[3]) über die sekretorische Tätigkeit der Schwimmblase weitere Aufklärungen geliefert.

Für das Studium der quantitativen Verhältnisse des respiratorischen Gaswechsels sind mehrere Methoden ersonnen worden. Hinsichtlich der näheren Details derselben muss auf ausführlichere Handbücher hingewiesen werden und es können hier nur die wichtigsten dieser Methoden in den Hauptzügen eine kurze Erwähnung finden.

1) ESTOR u. SAINT PIERRE bei PFLÜGER, in seinem Arch. 1.

2) PFLÜGERS Arch. 6.

3) BIOT, vergl. HERMANNS Handb. d. Physiol. 4, Tl. 2, S. 151; MOREAU, Compt. rend. 57; BOHR, Journ. of Physiol. 15; vergl. auch HÜFNER, DU BOIS-REYMONDS Arch. 1892; JAEGER, PFLÜGERS Arch. 94.

Methode von REGNAULT und REISET. Nach dieser Methode lässt man das Tier oder die Versuchsperson in einem geschlossenen Raum atmen. Die Kohlensäure entzieht man in dem Masse wie sie gebildet wird der Luft mittels starker Lauge, wodurch ihre Menge auch bestimmt werden kann, während der zu ersetzende Sauerstoff in genau gemessenen Mengen kontinuierlich zugeführt wird. Diese Methode, welche also eine direkte Bestimmung sowohl des verbrauchten Sauerstoffes wie der produzierten Kohlensäure ermöglicht, ist später von anderen Forschern, wie PFLÜGER und seinen Schülern, SEEGEN und NOWAK, HOPPE-SEYLER, ROSENTHAL und ZUNTZ[1]) modifiziert worden. Methode von Regnault und Reiset.

Methode von PETTENKOFER. Nach dieser Methode lässt man das Versuchsindividuum in einem Zimmer atmen, durch welches ein Strom atmosphärischer Luft geleitet wird. Die Menge der durchgeleiteten Luft wird genau gemessen. Da es nicht möglich ist, die ganze durchgeleitete Luft zu analysieren, so wird während des ganzen Versuches durch eine Nebenleitung ein kleiner Bruchteil dieser Luft abgeleitet, genau gemessen und bezüglich des Gehaltes an Kohlensäure und Wasser analysiert. Aus der Zusammensetzung dieser Luftportion wird der Gehalt der grossen durchgeleiteten Luftmenge an Wasser und Kohlensäure berechnet. Der Sauerstoffverbrauch kann dagegen nach dieser Methode nicht direkt, sondern indirekt als Differenz berechnet werden, was ein Mangel dieser Methode ist. Auf demselben Prinzipe basiert auch der grosse Respirationsapparat von SONDÉN und TIGERSTEDT, wie von ATWATER und ROSA[2]). Methode von Pettenkofer

Methode von SPECK[3]). Für mehr kurzdauernde Versuche an Menschen hat SPECK folgendes Verfahren angewendet. Er atmet bei durch eine Klemme geschlossener Nase durch ein Mundrohr mit zwei Darmventilen in zwei Spirometerglocken, die ein sehr genaues Ablesen der Gasvolumina gestatten. Durch das eine Ventil wird aus dem einen Spirometer Luft eingeatmet und durch das andere geht die Exspirationsluft in das andere Spirometer hinein. Durch einen von dem Ausatmungsrohre abgezweigten Gummischlauch kann ein genau gemessener Teil der Ausatmungsluft in ein Absorptionsrohr übergeleitet und analysiert werden. Methode von Speck.

Methode von ZUNTZ und GEPPERT[4]). Diese von ZUNTZ und seinen Schülern im Laufe der Zeit immer mehr vervollkommnete Methode besteht in folgendem. Das Versuchsindividuum inspiriert durch eine ins Freie führende, sehr weite Zuleitung frische atmosphärische Luft, wobei die in- und exspirierte Luft durch zwei Darmventile getrennt wird (Menschen atmen bei verschlossener Nase mittelst eines aus weichem Gummi gefertigten Mundstückes, Tiere durch eine luftdicht schliessende Trachealkanüle). Das Volumen der exspirierten Luft wird durch eine Gasuhr gemessen, ein aliquoter Teil dieser Luft wird aufgefangen und deren Gehalt an Kohlensäure und Sauerstoff bestimmt. Da die Zusammensetzung der atmosphärischen Luft innerhalb der hier in Betracht kommenden Grenzen als konstant anzusehen ist, so lässt sich sowohl die Kohlensäureproduktion wie der Sauerstoffverbrauch leicht berechnen (vergl. hierüber die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern). Methode von Zuntz und Geppert

Die *Methode* von HANRIOT und RICHET[5]) zeichnet sich durch ihre Einfachheit aus. Diese Forscher lassen die gesamte Atemluft nacheinander durch drei Gasuhren gehen. Die erste misst die Menge der inspirierten Luft, deren Zusammensetzung als bekannt und konstant angenommen wird. Die zweite Gasuhr misst die Menge der exspirierten Luft und die dritte die Menge derselben Luft, nachdem sie durch einen geeigneten Apparat ihres Kohlensäuregehaltes beraubt worden ist. Die Mengen der produzierten Kohlensäure und des verbrauchten Sauerstoffes lassen sich also leicht berechnen. Methode von Hanriot und Richet.

Anhang.

Die Lungen und der Auswurf.

Ausser *Eiweissstoffen* und den *Albumoiden* der Bindesubstanzgruppe hat man in den Lungen *Lecithin, Taurin* (besonders in der Ochsenlunge), *Harn-*

1) Vergl. ZUNTZ in HERMANNS Handb. **4**, Tl. 2; HOPPE-SEYLER in Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; ROSENTHAL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1902; ZUNTZ, Verhandl. d. Berl. physiol. Gesellsch. 1901.

2) PETTENKOFERS Methode; vergl ZUNTZ l. c.; SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; ATWATER u. ROSA, Bull. of Dep. of Agric. U.-St. Washington Nr. **63**.

3) SPECK, Physiol. des menschlichen Atmens. Leipzig 1892.

4) PFLÜGERS Arch. **42**. Vergl. auch MAGNUS-LEVY in PFLÜGERS Arch. **55**, S. 10, wo die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern zitiert sind.

5) Compt. rend. **104**.

Bestandteile.

säure und *Inosit* gefunden. POULET[1]) glaubt eine besondere, von ihm „Pulmoweinsäure" genannte Säure in dem Lungengewebe gefunden zu haben. Glykogen kommt in der Lunge des Embryo reichlich vor, fehlt wohl auch kaum in der Lunge Erwachsener. Zu den physiologischen Bestandteilen gehören auch die proteolytischen Enzyme, welche bei der Autolyse der Lunge (JACOBY) und nach FR. MÜLLER[2]) auch bei der Lösung der pneumonischen Infiltrationen wirksam sind.

Pigmente.

Das schwarze oder schwarzbraune Pigment in den Lungen von Menschen und Haustieren besteht vorzugsweise aus Kohle, die aus russhaltiger Luft stammt. Das Pigment kann aber auch zum Teil aus Melanin bestehen. Ausser der Kohle können auch andere eingeatmete staubförmige Stoffe, wie Eisenoxyd, Kieselsäure und Tonerde in den Lungen sich ablagern.

Unter den in den Lungen bei pathologischen Zuständen gefundenen Stoffen sind besonders zu nennen: Albumosen (und Peptone?) bei der Pneumonie und bei Eiterung, Glykogen, ein von POUCHET bei Phthisikern gefundenes, von dem Glykogen verschiedenes, schwach rechtsdrehendes Kohlehydrat und endlich auch Zellulose, die nach FREUND[3]) in Lungen, Blut und Eiter von Tuberkulösen vorkommen soll.

Mineralstoffe.

In 1000 g Mineralstoffen der normalen Menschenlunge fand C. W. SCHMIDT $NaCl$ 130, K_2O 13, Na_2O 195, CaO 19, MgO 19, Fe_2O_3 32, P_2O_5 485, SO_3 8 und *Sand* 134 g. Die Lungen eines 14 Tage alten Kindes enthielten nach OIDTMANN[4]): Wasser 796,05, organische Stoffe 198,19 und anorganische Stoffe 5,76 p. m.

Der Auswurf.

Der Auswurf ist ein Gemenge von den schleimigen Sekreten der Respirationswege, dem Speichel und dem Mundschleime. Infolge hiervon ist seine Zusammensetzung eine sehr verschiedene, namentlich unter pathologischen Verhältnissen, wo verschiedenartige Produkte sich ihm beimengen. Die chemischen Bestandteile sind, ausser den Mineralstoffen, vor allem Mucin mit ein wenig Eiweiss und Nukleinsubstanz. Unter pathologischen Verhältnissen hat man Albumosen (und Peptone?), welche wohl meistens durch Bakterienwirkung oder Autolyse entstehen (WANNER, SIMON)[5]), flüchtige Fettsäuren, Glykogen, CHARCOTsche Kristalle und ferner Kristalle von Cholesterin, Hämatoidin, Tyrosin, Fett und Fettsäuren, Trippelphosphat u. a. gefunden.

Formbestandteile.

Die Formbestandteile sind unter physiologischen Verhältnissen Epithelzellen verschiedener Art, Leukocyten, bisweilen auch rote Blutkörperchen und verschiedene Arten von Pilzen. Bei pathologischen Zuständen können elastische Fasern, spiralige, aus einer mucinähnlichen Substanz bestehende Bildungen, Fibringerinnsel, Eiter, pathogene Mikrobien verschiedener Art und die oben genannten Kristalle vorkommen.

---

1) Zit. nach MALYS Jahresber. **18**, S. 248.

2) JACOBY, Zeitschr. f. physiol. Chem. **33**; MÜLLER, Verhandl. d. Kongress f. inn. Mediz. 1902.

3) POUCHET, Compt. rend. **96**; FREUND, zit. nach MALYS Jahresber. **16**, S. 471.

4) SCHMIDT, zit. nach v. GORUP-BESANEZ, Lehrbuch, 4. Aufl., S. 727; OIDTMANN, ebenda 732.

5) WANNER, Deutch. Arch. f. klin. Med. **75**; SIMON, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **49**.

Achtzehntes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung und der Bedarf des Menschen an Nahrungsstoffen.

Der Umsatz chemischer Energie in Wärme und mechanische Arbeit, welcher das Tierleben charakterisiert, führt, wie schon in der Einleitung hervorgehoben wurde, zu der Entstehung von verhältnismässig einfachen Verbindungen, Kohlensäure, Harnstoff u. a., welche den Organismus verlassen und welche übrigens sehr arm an Energie sind und aus diesem Grunde von keinem oder nur untergeordnetem Werte für den Körper sein können. Für das Bestehen des Lebens und des normalen Verlaufes der Funktionen ist es deshalb auch unumgänglich notwendig, dass zum Ersatz dessen, was verbraucht wird, neues Material dem Organismus und seinen verschiedenen Geweben zugeführt wird. Dies geschieht durch die Aufnahme von Nahrungsstoffen. Als *Nahrungsstoff* bezeichnet man nämlich jeden Stoff, welcher, ohne auf den Organismus eine schädliche Wirkung auszuüben, dem Körper als Kraftquelle dient oder die infolge des Stoffwechsels verbrauchten Körperbestandteile ersetzen, bezw. ihren Verbrauch verhindern oder vermindern kann. **Notwendigkeit der Nahrungsaufnahme.**

Unter den zahlreichen, verschiedenartigen Stoffen, welche der Mensch und die Tiere mit den Nahrungsmitteln aufnehmen, können nicht alle gleich notwendig sein oder denselben Wert haben. Einige können vielleicht entbehrlich sein, andere wiederum sind unentbehrlich. Durch direkte Beobachtungen und eine reiche Erfahrung weiss man nun, dass, ausser dem für die Oxydation notwendigen Sauerstoffe, die für die Tiere im allgemeinen und den Menschen insbesondere notwendigen Nahrungsstoffe *Wasser*, *Mineralstoffe*, *Proteinstoffe*, *Kohlehydrate* und *Fette* sind. **Nahrungsstoffe.**

Es liegt jedoch auf der Hand, dass auch die verschiedenen Hauptgruppen der notwendigen Nährstoffe für die Gewebe und Organe eine verschiedene Bedeutung haben müssen, dass also beispielsweise das Wasser und die Mineralstoffe eine andere Aufgabe als die organischen Nährstoffe haben und diese wiederum untereinander eine verschiedene Bedeutung haben müssen. Für die

Frage von dem Bedarfe des Körpers an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen wie auch für viele andere, die Ernährung des gesunden und kranken Menschen betreffende Fragen muss deshalb auch die Kenntnis der Wirkung der verschiedenen Nahrungsstoffe auf den Stoffwechsel in qualitativer wie in quantitativer Hinsicht von fundamentaler Bedeutung sein.

Aufgabe der Untersuchungen.

Zu einer solchen Kenntnis führen nur systematisch durchgeführte Beobachtungsreihen, in welchen, unter Beobachtung von dem Verhalten des Körpergewichtes, die Menge der in einem bestimmten Zeitraume aufgenommenen und resorbierten Nahrungsstoffe mit der Menge derjenigen Endprodukte des Stoffwechsels, welche in derselben Zeit den Organismus verlassen, verglichen wird. Untersuchungen dieser Art sind von mehreren Forschern, in erster Linie von BISCHOFF und VOIT, von PETTENKOFER und VOIT, von VOIT und seinen Schülern und von RUBNER ausgeführt worden.

Es ist also bei Untersuchungen über den Stoffwechsel unbedingt notwendig, die Ausgaben des Organismus aufsammeln, analysieren und quantitativ bestimmen zu können, um damit die Menge und Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrungsmittel zu vergleichen und den Energieumsatz zu berechnen. In erster Linie muss man also wissen, welche die regelmässigen Ausgaben des Organismus sind und auf welchen Wegen die fraglichen Stoffe den Organismus verlassen. Man muss ferner auch zuverlässige Methoden zur quantitativen Bestimmung derselben haben.

Zufällige oder periodische Ausgaben.

Der Organismus kann unter physiologischen Verhältnissen zufälligen oder periodischen Verlusten von wertvollem Material ausgesetzt sein. Solche Verluste, welche nur bei gewissen Individuen oder bei demselben Individuum nur zu bestimmten Zeiten auftreten, können durch die Milchabsonderung, die Produktion von Eiern, die Ausleerung des Samens oder durch Menstrualblutungen bedingt sein. Es liegt auf der Hand, dass solche Verluste nur in besonderen, speziellen Fällen Gegenstand der Untersuchung und Bestimmung werden können.

Regelmässige und beständige Ausgaben.

Von der allergrössten Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel sind dagegen die regelmässigen und beständigen Ausgaben des Organismus. Zu diesen gehören in erster Linie die eigentlichen Endprodukte des Stoffwechsels — Kohlensäure, Harnstoff (Harnsäure, Hippursäure, Kreatinin und andere Harnbestandteile) und ein Teil des Wassers. Es gehören zu den beständigen Ausgaben ferner der Rest des Wassers, die Mineralstoffe und diejenigen Sekrete oder Gewebsbestandteile — Schleim, Verdauungssäfte, Hauttalg, Schweiss und Epidermisbildungen — welche entweder in den Darmkanal sich ergiessen oder auch von der Körperoberfläche abgesondert oder abgestossen werden und demnach für den Körper verloren gehen.

Reste der Nahrung im Darme.

Zu den Ausgaben des Organismus gehören auch die, mit einer wechselnden Beschaffenheit der Nahrung ihrer Menge und Zusammensetzung nach wechselnden, teils unverdaulichen, teils verdaulichen aber unverdauten, in den Darmausleerungen enthaltenen Reste der Nahrungsmittel. Wenn auch diese Reste, welche nie resorbiert worden und folglich nie Bestandteile der tierischen Säfte oder Gewebe gewesen sind, nicht zu den Ausgaben des Organismus im eigentlichen Sinne gerechnet werden können, so ist jedoch ihre quantitative Bestimmung bei Stoffwechselversuchen für gewisse Fälle unumgänglich notwendig.

Die Bestimmung der beständigen Verluste ist zum Teil mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Die durch abgestossene Epidermisbildungen, durch die Absonderung des Sekretes der Talgdrüsen usw. bedingten Ausgaben lassen sich schwerlich quantitativ genau bestimmen und sie müssen deshalb auch — was in Anbetracht ihrer geringen Menge ohne nennenswerten Schaden geschehen kann — bei quantitativen Stoffwechselversuchen ausser acht gelassen werden. Ebenso wenig können die im Darminhalte vorkommenden, mit den Exkrementen den Körper verlassenden Bestandteile des Schleimes, der Galle, des Pankreas- und Darmsaftes usw. von dem übrigen Darminhalte getrennt und gesondert quantitativ bestimmt werden. Die Unsicherheit, welche, der nun angedeuteten Schwierigkeiten wegen, den bei Stoffwechselversuchen gefundenen Zahlen anhaftet, ist jedoch denjenigen Schwankungen gegenüber, welche durch verschiedene Individualität, verschiedene Lebensweise, verschiedene Nahrung usw. bedingt werden, sehr gering. Für die Grösse der beständigen Ausgaben des Menschen können deshalb auch keine allgemein gültigen, sondern nur ungefähre Werte angegeben werden.

Schwierigkeiten bei der Bestimmung der beständigen Ausgaben.

Durch Zusammenstellung der von verschiedenen Forschern gefundenen Zahlen kann man für einen erwachsenen Mann von 60—70 Kilo Körpergewicht bei gemischter Kost pro 24 Stunden etwa folgende Ausgaben berechnen.

Grösse der Ausgaben beim Menschen.

Wasser	2500—3500 g
Salze (mit dem Harne)	20— 30 „
Kohlensäure	750— 900 „
Harnstoff	20— 40 „
Sonstige stickstoffhaltige Harnbestandteile	2— 5 „
Feste Stoffe in den Exkrementen	20— 50 „

Diese Gesamtausgaben verteilen sich auf die verschiedenen Exkretionswege in folgender ungefährer Weise, wobei jedoch nicht zu übersehen ist, dass diese Verteilung unter verschiedenen äusseren Verhältnissen in hohem Grade wechseln kann. Durch die Atmung werden etwa 32 p. c., durch die Hautausdünstung 17 p. c., mit dem Harne 46—47 p. c. und mit den Exkrementen 5—9 p. c. ausgeschieden. Die Ausscheidung durch Haut und Lungen, die man unter dem Namen „Perspiratio insensibilis“ bisweilen von den sichtbaren Ausscheidungen durch Nieren und Darm unterscheidet, würde also im Mittel etwa 50 p. c. der gesamten Ausscheidungen betragen. Diese, nun angeführten relativen Mengenverhältnisse können jedoch infolge des bei verschiedenen Gelegenheiten sehr wechselnden Wasserverlustes durch Haut und Nieren sehr bedeutend schwanken.

Verteilung der Gesamtausgaben auf verschiedene Organe.

Die stickstoffhaltigen Exkretbestandteile bestehen hauptsächlich aus Harnstoff, bezw. Harnsäure bei gewissen Tieren, und den übrigen stickstoffhaltigen Harnbestandteilen. Der Stickstoff verlässt also zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper durch den Harn; und da die stickstoffhaltigen Harnbestandteile Endprodukte der Eiweissumsetzung im Organismus sind, so lässt sich, wenn man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff zu rund 16 p. c. annimmt, durch Multiplikation des Harnstickstoffes mit dem Koeffizienten 6,25 ($^{100}/_{16} = 6,25$) die entsprechende, im Körper umgesetzte Eiweissmenge berechnen.

Harnstickstoff.

Eine andere Frage ist jedoch die, ob der Stickstoff den Körper nur mit dem Harne oder auch auf anderen Wegen verlässt. Dieses letztere ist regelmässig der Fall. Die Darmausleerungen enthalten stets etwas Stickstoff, welcher, wie in dem Vorigen (Kap. 9) betont wurde, zwar zum Teil von nicht resorbierten Resten der Nahrung, grösstenteils aber und bisweilen fast ausschliesslich von Epithel- und Sekretbestandteilen herrührt. Unter solchen Umständen ist es offenbar, dass der von dem Verdauungskanale und den Verdauungssäften

stammende Teil des Stickstoffes in den Exkrementen nicht durch eine, ein für allemal gültige, exakte Zahl angegeben werden kann. Er muss vielmehr nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei demselben Individuum je nach der mehr oder weniger lebhaften Sekretion und Resorption wechseln können. Man hat indessen diesen Teil des Exkrementstickstoffes zu bestimmen versucht, und man hat dabei gefunden, dass er bei stickstofffreier oder fast stickstofffreier Nahrung beim Menschen pro 24 Stunden in abgerundeter Zahl etwas weniger als 1 g beträgt (RIEDER, RUBNER). Selbst bei solcher Nahrung nimmt indessen die absolute Stickstoffausscheidung im Kote mit der Menge der Nahrung, infolge der lebhafteren Verdauungsarbeit, zu (TSUBOI)[1]) und ist grösser als beim Hungern. Bei Beobachtungen an dem Hungerkünstler CETTI fand MÜLLER[2]) in 24 Stunden nur 0,2 g aus dem Darmkanale stammenden Stickstoff.

Von dem Verdauungskanale und den Verdauungssäften herrührender Stickstoff.

Die Menge Stickstoff, welche unter normalen Verhältnissen durch Haare und Nägel, mit der abgeschuppten Haut und mit dem Schweisse den Körper verlässt, kann man nicht genau bestimmen. Sie ist aber jedenfalls so geringfügig, dass sie ausser acht gelassen werden kann. Nur beim starken Schwitzen muss die Stickstoffausscheidung auf diesem Wege mit berücksichtigt werden.

Man ist früher der Ansicht gewesen, dass bei Menschen und Fleischfressern eine Ausscheidung von gasförmigem Stickstoff durch Haut und Lungen stattfinde und dass infolge hiervon bei einem Vergleiche des Stickstoffes der Nahrung mit dem des Harnes und des Kotes ein *Stickstoffdefizit* in den sichtbaren Ausscheidungen sich vorfinden würde.

Stickstoffdefizit.

Diese Frage ist Gegenstand streitiger Ansichten und zahlreicher Untersuchungen gewesen[3]). Durch diese Untersuchungen hat die obige Annahme als nicht hinreichend begründet sich erwiesen, und es haben ferner mehrere Forscher, wie PETTENKOFER und VOIT, GRUBER[4]) und andere, durch Beobachtungen an Menschen und Tieren gezeigt, dass man durch passende Menge und Beschaffenheit der Nahrung den Körper in *Stickstoffgleichgewicht*, d. h. in den Zustand versetzen kann, in welchem die Menge des im Harn und Kot erscheinenden Stickstoffes der Menge des Stickstoffes in der Nahrung gleich oder fast gleich ist. Nunmehr nimmt man wohl auch mit VOIT allgemein an, dass ein Stickstoffdefizit nicht existiert oder jedenfalls so geringfügig ist, dass man es bei Stoffwechseluntersuchungen ausser acht lassen kann. Bei Untersuchungen über den Eiweissumsatz im Körper hat man also gewöhnlich nur nötig, den Stick-

Stickstoffdefizit existiert nicht.

1) RIEDER, Zeitschr. f. Biologie **20**; RUBNER, ebenda **15**; TSUBOI, ebenda **35**.

2) Bericht über die Ergebnisse des an CETTI ausgeführten Hungerversuches, Berl. klin. Wochenschr. 1887.

3) Vergl. hierüber REGNAULT u. REISET, Annal. d. Chim. et Phys. (3) **26** und Annal. d. Chem. u. Pharm. **73**; SEEGEN u. NOWAK, Wien. Sitzber. **71** und PFLÜGERS Arch. **25**; PETTENKOFER u. VOIT, Zeitschr. f. Biologie **16**; LEO, PFLÜGERS Arch. **26**.

4) PETTENKOFER u. VOIT in HERMANNS Handbuch **6**, Tl. 1; GRUBER, Zeitschr. f. Biologie **16** u. **19**.

stoff in Harn und Kot zu berücksichtigen, wobei zu beachten ist, dass der Harnstickstoff ein Mass der Grösse der Eiweisszersetzung im Körper ist, während der Kotstickstoff (nach Abzug von etwa 1 g bei gemischter Kost) als Mass des nicht resorbierten Anteiles des Nahrungsstickstoffes betrachtet wird. Der Stickstoff sowohl der Nahrung wie der Exkrete wird gewöhnlich nach dem KJELDAHLschen Verfahren bestimmt.

Bei der Oxydation des Eiweisses im Organismus wird der Schwefel der Proteinsubstanzen grösstenteils zu Schwefelsäure oxydiert, und daher rührt es, dass die beim Menschen nur in geringem Grade von den Sulfaten der Nahrung herrührende Schwefelsäureausscheidung durch den Harn der Stickstoffausscheidung ziemlich gleichen Schritt hält. Berechnet man den Gehalt des Eiweisses an Stickstoff und Schwefel zu rund 16, bezw. 1 p. c., so wird das Verhältnis zwischen dem Stickstoffe des Eiweisses und der bei der Verbrennung des letzteren entstehenden Schwefelsäure, H_2SO_4, = 5,2 : 1 oder etwa dasselbe wie im Harne (vergl. S. 538). Die Bestimmung der durch den Harn ausgeschiedenen Menge Schwefelsäure liefert also ein wichtiges Mittel, die Grösse der Eiweisszersetzung zu kontrollieren, und eine solche Kontrolle ist besonders wichtig in den Fällen, in welchen man die Einwirkung gewisser anderen stickstoffhaltigen, nicht eiweissartigen Stoffe auf die Eiweisszersetzung studieren will. Eine Bestimmung des Stickstoffes allein kann nämlich in solchen Fällen selbstverständlich nicht genügend sein. Ein ganz sicheres Mass der Grösse der Eiweisszersetzung kann jedoch die Harnschwefelsäure nicht werden, weil einerseits die verschiedenen Proteinsubstanzen einen ziemlich ungleichen Schwefelgehalt haben, und andererseits auch ein wechselnder Teil des Schwefels in den Harn als sog. neutraler Schwefel übergeht.

Schwefelsäureausscheidung infolge der Eiweisszersetzung.

Sowohl die Pseudonukleine wie die echten Nukleine können mehr oder weniger vollständig aus dem Darmkanale resorbiert und dann assimiliert werden (GUMLICH, SANDMEYER, MARCUSE, RÖHMANN und STEINITZ, LOEWI u. a.)[1]). Auf der anderen Seite werden auch phosphorhaltige Proteinsubstanzen, Lecithine und Protagone, innerhalb des Körpers zersetzt und deren Phosphor wird dabei hauptsächlich als Phosphorsäure, zum Teil auch als organisch gebundener Phosphor ausgeschieden (vergl. Kap. 15, S. 531). Aus diesen Gründen sind auch für gewisse Fälle Untersuchungen über den Stoffwechsel des Phosphors von grosser Wichtigkeit.

Stoffwechsel des Phosphors.

Findet man bei einem Vergleiche zwischen dem Stickstoffe der Nahrung einerseits und dem des Harnes und Kotes andererseits einen Überschuss auf der Seite des ersteren, so deutet man dies dahin, dass der Körper seinen Vorrat an stickstoffhaltiger Substanz vermehrt hat. Enthalten dagegen Harn und Kot

1) Hierüber wie bezüglich der Untersuchungen über den Phosphorstoffwechsel und der dabei in Betracht kommenden Methoden vergl. man namentlich STEINITZ, PFLÜGERS Arch. **72**; ZADIK, ebenda **77**; LEIPZIGER, ebenda **78**; OERTEL, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26** und EHRLICH, Inaug.-Diss., Breslau 1900; LOEWI, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **45**. Über die Resorption des Kaseins vergl. man PODA, PRAUSNITZ, MICKO u. P. MÜLLER, Zeitschr. f. Biologie **39**.

Der Stickstoff als Mass der Eiweisszersetzung.

eine grössere Menge Stickstoff als die in derselben Zeit aufgenommene Nahrung, so bedeutet dies, dass der Körper einen Teil seines Stickstoffes abgegeben, oder, wie man sagt, einen Teil seines eigenen Eiweisses zersetzt hat. Aus der Menge des Stickstoffes kann man, wie oben angegeben, durch Multiplikation mit 6,25 die entsprechende Menge Eiweiss berechnen. Gebräuchlich ist es auch, nach dem Vorschlage VOITS, den Harnstickstoff nicht in zersetztes Eiweiss, sondern in zersetzte Muskelsubstanz, in Fleisch, umzurechnen. Man berechnete hierbei früher den Gehalt des mageren Fleisches an Stickstoff zu im Mittel 3,4 p. c., in welchem Falle je 1 g Harnstickstoff in abgerundeter Zahl etwa 30 g Fleisch entsprechen würde. Die Annahme von 3,4 p. c. Stickstoff im mageren Fleische ist indessen eine willkürliche, und die Relation N : C im Eiweiss des trockenen Fleisches, welche für gewisse Stoffwechselversuche von grosser Bedeutung ist, wird von verschiedenen Forschern verschieden, gleich 1 : 3,22—1 : 3,68, angegeben. ARGUTINSKY fand in dem vollständig entfetteten Ochsenfleische nach Abzug des Glykogens die Relation gleich 1 : 3,24 (Vergl. Kap. 11).

Der Kohlenstoff verlässt zum unverhältnismässig grössten Teil den Körper als Kohlensäure, welche hauptsächlich durch Lungen und Haut entweicht. Der Rest des Kohlenstoffes wird in organischen, kohlenstoffhaltigen Verbindungen durch Harn und Kot ausgeschieden, in welchen die Menge des Kohlenstoffes elementaranalytisch bestimmt werden kann. Oft hat man sich hierbei damit begnügt, den Kohlenstoffgehalt des Harnes nach der Relation N : C = 1 : 0,67 zu berechnen. Dies scheint aber nicht ohne weiteres zulässig zu sein, denn

Kohlenstoff im Harne.

diese Relation wechselt und hängt nach TANGL und PFLÜGER[1]) von der Art der Ernährung ab. TANGL hat gezeigt, dass je kohlehydratreicher die Nahrung ist, um so mehr Kohlenstoff und damit auch Verbrennungswärme pro 1 g N im Harne enthalten sind. So fand er pro 1 g Stickstoff im Harne: bei fettreicher Kost 0,747 g Kohlenstoff und 9,22 Kalorien; für hohlehydratreicher Kost fand er 0,963 g C und 11,67 Kal.

Die Menge der gasförmig ausgeschiedenen CO_2 bestimmt man mittelst des PETTENKOFERschen Respirationsapparates oder nach anderen Methoden. Durch Multiplikation der gefundenen Menge Kohlensäure mit 0,273 kann man dann daraus die Menge des als CO_2 ausgeschiedenen Kohlenstoffes berechnen.

Kohlensäure.

Vergleicht man die Gesamtmenge des auf verschiedenen Wegen ausgeschiedenen Kohlenstoffes mit dem Kohlenstoffgehalte der Nahrung, so gewinnt man einen Einblick in den Umsatz der kohlenstoffhaltigen Verbindungen. Ist die Menge des Kohlenstoffes grösser in der Nahrung als in den Exkreten, so ist der entsprechende Kohlenstoffbetrag zum Ansatz gekommen, während die Differenz, wenn sie in entgegengesetzter Richtung ausfällt, einen entsprechenden Verlust an Körpersubstanz anzeigt.

Zur Ermittelung der Natur der hierbei zum Ansatz gekommenen, resp. verloren gegangenen Substanz, ob sie aus Eiweiss, Fett oder Kohlehydraten bestehe,

---

1) PFLÜGER in seinem Arch. 79; TANGL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Supplbd.

geht man von der Gesamtstickstoffmenge der Ausscheidungen aus. Aus dieser Stickstoffmenge lässt sich die entsprechende Menge Eiweiss berechnen, und da der mittlere Kohlenstoffgehalt des Eiweisses ebenfalls bekannt ist, so kann die ungefähre Kohlenstoffmenge, welche dem zersetzten Eiweisse entspricht, ermittelt werden. Ist die so gefundene Menge Kohlenstoff kleiner als die Menge des Gesamtkohlenstoffes in den Exkreten, so ist es offenbar, dass ausser dem Eiweiss auch irgend eine stickstofffreie Substanz verbraucht worden ist. Wird der Gehalt des Eiweisses an Kohlenstoff zu rund 53 p. c. angeschlagen[1]), so ist also die Relation zwischen Kohlenstoff (53) und Stickstoff (16) im Eiweiss gleich 3,3 : 1. Man multipliziert also die Menge des Gesamtstickstoffes der Ausscheidungen mit 3,3, und der Überschuss an Kohlenstoff in den Ausscheidungen, welcher mehr als das gefundene Produkt vorhanden ist, repräsentiert den Kohlenstoff der zerfallenen stickstofffreien Verbindungen. Wenn also in einem Falle eine Versuchsperson im Laufe von 24 Stunden 10 g Stickstoff und 200 g Kohlenstoff ausgeschieden hätte, so würde dies 62,5 g Eiweiss mit 33 g Kohlenstoff entsprechen; und die Differenz $200-(3{,}3 \times 10) = 167$ würde also die Menge Kohlenstoff in den zerfallenen stickstofffreien Verbindungen angeben. Geht man ferner von dem einfachsten Falle, dem Hungerzustande aus, wobei der Körper auf Kosten seiner eigenen Körpermasse lebt, so dürfte man, da die Menge der Kohlehydrate im Körper derjenigen des Fettes gegenüber nur sehr gering ist, in einem solchen Falle ohne nennenswerten Fehler die Annahme machen können, dass die Versuchsperson hauptsächlich nur Fett neben Eiweiss verbraucht habe. Da das tierische Fett im Mittel 76,5 p. c. Kohlenstoff enthält, so kann man also die Menge des umgesetzten Fettes durch Multiplikation des Kohlenstoffes mit $\frac{100}{76{,}5} = 1{,}3$ berechnen. In dem als Beispiel gewählten Falle würde also das Versuchsindividuum im Laufe von 24 Stunden von seiner eigenen Körpermasse 62,5 g Eiweiss und $167 \times 1{,}3 = 217$ g Fett verbraucht haben.

Berechnung der Grösse des Umsatzes.

Von der Stickstoffbilanz ausgehend, kann man auf dieselbe Weise berechnen, ob ein Überschuss an Kohlenstoff in der Nahrung im Vergleich zu der Menge Kohlenstoff in den Exkreten als Eiweiss oder Fett oder als Beides im Körper zurückgehalten wird. Ebenso kann man umgekehrt bei einem Überschuss an Kohlenstoff in den Exkreten berechnen, inwieweit der Verlust an Körpersubstanz von einem Verbrauch an Eiweiss oder Fett oder diesen beiden Stoffen herrührt.

Bestimmung des Wassers der Salze und des Sauerstoffes.

Die Menge des mit Harn und Exkrementen ausgeschiedenen Wassers und der ausgeschiedenen Mineralstoffe lässt sich leicht bestimmen. Das durch Haut und Lungen ausgeschiedene Wasser kann mittelst des PETTENKOFERschen Apparates direkt bestimmt werden. Die Menge des aufgenommenen Sauerstoffes wird bei Anwendung von diesem oder anderen nach ähnlichen Prinzipen konstruierten

[1]) Diese Zahl dürfte vielleicht ein wenig zu hoch sein.

Apparaten als Differenz zwischen dem Anfangsgewichte des Versuchsindividuums plus allen seinen direkt bestimmbaren Einnahmen einerseits und dem Endgewichte plus allen Ausgaben andererseits berechnet.

Der Sauerstoff kann aber auch nach der REGNAULT-REISETschen Methode direkt bestimmt oder in anderer Weise berechnet werden, was bei gleichzeitiger Bestimmung der in derselben Zeit ausgeschiedenen Kohlensäure von grosser Bedeutung für das Studium des Stoffwechsels ist[1]).

Respiratorischer Quotient.

Ein Vergleich der ein- und ausgeatmeten Luft lehrt, dass, wenn beide Luftvolumina trocken bei derselben Temperatur und demselben Drucke gemessen werden, das Volumen der exspirierten Luft kleiner als das der inspirierten ist. Dies rührt daher, dass nicht aller Sauerstoff als Kohlensäure in der Exspirationsluft wieder erscheint, indem er nämlich nicht allein zur Oxydation des Kohlenstoffes, sondern zum Teil auch zur Bildung von Wasser, Schwefelsäure und anderen Stoffen verwendet wird. Das Volumen der exspirierten Kohlensäure ist also regelmässig kleiner als dasjenige des inspirierten Sauerstoffes und die Relation $\frac{CO_2}{O}$, die man den *respiratorischen Quotienten* nennt, erreicht also regelmässig nicht die Grösse 1.

Grösse des respiratorischen Quotienten.

Die Grösse des respiratorischen Quotienten hängt von der Art der im Körper zerfallenden Stoffe ab. Bei der Verbrennung von reinem Kohlenstoff liefert ein Volumen Sauerstoff ein Volumen Kohlensäure, und der Quotient ist in diesem Falle gleich 1. Dasselbe muss auch bei Verbrennung von Kohlehydraten der Fall sein, und bei vorwiegender Kohlehydratzersetzung im Tierkörper muss also der respiratorische Quotient der Grösse 1 sich nähern. Bei vorwiegendem Eiweissumsatz nähert er sich der Zahl 0,80 und bei vorwiegender Fettzersetzung der Grösse 0,7. Im Hungerzustande, da die Tiere vom eigenen Fleisch und Fett zehren, muss er sich folglich dem letzteren Werte nähern. Der respiratorische Quotient gibt also wichtige Aufschlüsse über die Qualität des im Körper zersetzten Materiales, natürlich unter der Voraussetzung, dass nicht durch besondere Einflüsse, wie durch Änderung der Atemmechanik, die Kohlensäureausscheidung unabhängig von der Kohlensäurebildung beeinflusst wird.

Es ist ferner bei geeigneter Versuchsanordnung möglich, die Stoffwechselversuche derart zu leiten, dass wenigstens innerhalb kürzerer Zeiträume das Zersetzungsmaterial im Körper — wie der respiratorische Quotient zeigt — qualitativ dasselbe bleibt. Bei solcher Versuchsanordnung kann man, wie namentlich ZUNTZ und seine Schüler[2]) gezeigt haben, die Grösse des Sauerstoffver-

[1]) Hinsichtlich der Methoden zur Bestimmung der Kohlensäureausscheidung und des Sauerstoffverbrauches vergl. man ZUNTZ, HERMANNs Handbuch d. Physiol. **4**, Tl. 2; HOPPE-SEYLER, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. **6**; SPECK, Physiol. des menschl. Atmens, Leipzig 1892; ZUNTZ u. GEPPERT, PFLÜGERs Arch. **42**; MAGNUS-LEVY, ebenda **55**, S. 10, wo die Arbeiten von ZUNTZ und seinen Schülern zitiert sind; HANRIOT et RICHET, Compt. rend. **104** und ATWATER, Bull. of Dep. of Agric., U.-St. Washington, Nr. **44**, **63**, **69** u. **109**.

[2]) Vergl. Fussnote 1.

brauches als Mass für die Einwirkung verschiedener Einflüsse auf die Grösse des Stoffwechsels verwerten. Diese Möglichkeit basiert auf der namentlich von PFLÜGER und seinen Schülern und von VOIT[1]) festgestellten Tatsache, dass der Sauerstoffverbrauch innerhalb weiter Grenzen von der Sauerstoffzufuhr unabhängig ist und ausschliesslich durch das Sauerstoffbedürfnis der Gewebe bedingt wird. Aus gewissen Gründen ermöglicht sogar der Sauerstoffverbrauch einen besseren Schluss auf die Grösse des Stoff- und Kraftwechsels als die Kohlensäureausscheidung; da aber dieselbe Menge Sauerstoff (100 g) verschiedene Mengen von Fett, Kohlehydraten und Eiweiss — nämlich bezw. 35, 84,4 und 74,4 g — im Körper verbrennt, muss, wie oben gesagt, zur Ermittelung der Natur der im Körper verbrannten Stoffe durch gleichzeitige Bestimmung der Kohlensäureausscheidung der respiratorische Quotient ebenfalls bestimmt werden.

Sauerstoffverbrauch als Mass der Zersetzungsgrösse im Körper.

Da die verschiedenen Nährstoffe bei ihrer Verbrennung pro 1 g verschieden grosse Mengen Sauerstoff verbrauchen und verschieden grosse Mengen CO_2 liefern, muss natürlich jedem Gramm aufgenommenen Sauerstoff und jedem Gramm Kohlenstoff in der ausgeatmeten Kohlensäure ein verschiedener Wärmewert entsprechen. Dies geht auch aus der folgenden Zusammenstellung hervor.

Wärmewert des Kohlen- und Sauerstoffes.

	Kalorien pro 1 g C in der CO_2 der Atemluft	Relative Werte	Kalorien pro 1 g verbrauchten Sauerstoffes	Relative Werte
Bei Verbrennung von Rohrzucker	9,5	100	3,56	118,6
„ „ „ Muskelfleisch	10,2	107	2,00	100
„ „ „ Fett	12,3	129	3,27	109

PFLÜGER hat folgende Zahlen für den kalorischen Wert von 1 g Sauerstoff gefunden:

für fettfreies Muskelfleisch . . . . 3,30 Kal.
Fett . . . . 3,29 „
Stärke . . . . 3,53 „

Die Zahlen für den Sauerstoff weichen, wie man sieht, weniger voneinander ab als die für den Kohlenstoff, und dies ist der Grund, warum, wie oben gesagt, der Sauerstoffverbrauch eher einen richtigen Schluss auf den Kraftwechsel als die Kohlensäureausscheidung gestattet[2]).

KAUFMANN[3]) bringt das Versuchsindividuum in einen geräumigen Zinkblechkasten hinein, der gleichzeitig als Respirationskammer und Kalorimeter dient und welcher eine Bestimmung sowohl des Harnstickstoffes und der ausgeatmeten Kohlensäure wie auch des eingeatmeten Sauerstoffes und der produzierten Wärmemenge gestattet. Geht man von den, für die verschiedenen möglichen Umsetzungen des Eiweisses, des Fettes und der Kohlehydrate im Körper theoretisch zu berechnenden Formeln aus, so ist es klar, dass man andere Werte für Wärme, Kohlensäure, Sauerstoff und Harnstickstoff erhalten muss, wenn man z. B. eine vollständige Verbrennung des Eiweisses zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser als wenn man eine teilweise unter Abspaltung von Fett annimmt. Ebenso

Methode von Kaufmann.

1) PFLÜGER in seinem Arch. **6**, **10** u. **14**; FINKLER, ebenda **10**; FINKLER u. OERTMANN, ebenda **14**; VOIT, Zeitschr. f. Biologie **11** u. **14**.

2) Vergl. AD. MAGNUS-LEVY, PFLÜGERs Arch. **55**, S. 7 und PFLÜGER, ebenda **77**, **78** u. **79**.

3) Arch. de Physiol. (5) 8.

muss man eine andere Relation zwischen Wärme, Kohlensäure und Sauerstoff erwarten, wenn das Fett vollständig verbrennt, als wenn es in Zucker, Kohlensäure und Wasser zersetzt wird. In dieser Weise, durch einen Vergleich der im speziellen Falle tatsächlich gefundenen Werte mit den für die verschiedenen Umsetzungen berechneten Zahlen, sucht KAUFMANN Aufschlüsse über die Art der Zersetzungsvorgänge im Körper unter verchiedenen Ernährungsbedingungen zu gewinnen.

I. Der Energieinhalt und der relative Nährwert der verschiedenen organischen Nährstoffe.

Mit den organischen Nährstoffen wird dem Organismus ein Vorrat an chemischer Energie zugeführt, die dann im Körper in Wärme und mechanische Arbeit umgesetzt wird. Dieser Energieinhalt der verschiedenen Nährstoffe kann bekanntlich durch die Wärmemenge ausgedrückt werden, die bei ihrer Verbrennung frei wird. Diese Wärmemenge drückt man in Kalorien aus und man bezeichnet als die kleine Kalorie diejenige Wärmemenge, welche zum Erwärmen von 1 g Wasser von 0^0 auf 1^0 C erforderlich ist. Die grosse Kalorie ist die zum Erwärmen von 1 kg Wasser um 1^0 C erforderliche Wärmemenge. Hier und in dem Folgenden wird stets mit grossen Kalorien gerechnet. Über den Kalorienwert der verschiedenen Nährstoffe liegen zahlreiche Untersuchungen verschiedener Forscher, wie FRANKLAND, DANILEWSKI, RUBNER, BERTHELOT, STOHMANN u. a., vor. Die folgenden Zahlen, welche den Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe bei vollständiger Verbrennung ausserhalb des Körpers bis zu den höchsten Oxydationsprodukten repräsentieren, sind den Bestimmungen von STOHMANN[1]) entnommen.

Kalorien.

Kalorienwert einiger Nahrungsstoffe

Kasein	5,86	Kal.
Eieralbumin	5,74	„
Konglutin	5,48	„
Eiweissstoffe (Mittelzahl) .	5,71	„
Tierisches Gewebefett . .	9,50	„
Butterfett	9,23	„
Rohrzucker	3,96	„
Milchzucker	3,95	„
Glukose	3,74	„
Stärkemehl	4,19	„

Fette und Kohlehydrate werden im Körper vollständig verbrannt, und man kann darum auch im grossen und ganzen deren Verbrennungswert als ein Mass der von ihnen innerhalb des Organismus entwickelten lebendigen Kraft betrachten. Als Mittelzahlen für den physiologischen Wärmewert der Fette und der Kohlehydrate bezeichnet man auch allgemein die Werte 9,3 bezw. 4,1 Kalorien für je 1 g Substanz.

1) Vergl. RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **21**, wo auch die Arbeiten von FRANKLAND u. DANILEWSKI zitiert sind; ferner BERTHELOT, Compt. rend. **102**, **104**, **110**; STOHMANN, Zeitschr. f. Biologie **31**.

Anders als die Fette und Kohlehydrate verhält sich das Eiweiss. Es wird nur unvollständig verbrannt und es liefert gewisse, mit den Exkreten den Körper verlassende Zersetzungsprodukte, welche eine bestimmte Menge Energie, die für den Körper verloren geht, noch repräsentieren. Die Verbrennungswärme des Eiweisses ist also innerhalb des Organismus kleiner als ausserhalb desselben und sie muss demnach besonders bestimmt werden. Zu dem Zwecke hat RUBNER[1]) Hunde mit ausgewaschenem Fleisch gefüttert und er zog dann von der Verbrennungswärme des letzteren die Verbrennungswärme des Harnes und der Exkremente, welche der aufgenommenen Nahrung entsprachen, plus die zur Quellung der Eiweissstoffe und zur Lösung des Harnstoffes erforderliche Wärmemenge ab. Ebenso hat RUBNER die Verbrennungswärme des im Körper des Kaninchens beim Hungern zersetzten Eiweisses (Muskeleiweiss) zu bestimmen versucht. Nach diesen Untersuchungen ist die physiologische Verbrennungswärme in Kalorien für je 1 g Substanz folgende.

Verbrennungswärme des Eiweisses

1 g Trockensubstanz	Kalorien
Eiweiss aus Fleisch	4,4
Muskel	4,0
Eiweiss beim Hungern	3,8
Fett (Mittelzahl für verschiedene Fette)	9,3
Kohlehydrate (berechneter Mittelwert)	4,1

Die physiologische Verbrennungswärme der verschiedenen, zu derselben Gruppe gehörenden Nährstoffe ist nicht ganz dieselbe. So ist sie beispielsweise für einen vegetabilischen Eiweisskörper, das Konglutin, 3,97 und für einen animalischen, das Syntonin, 4,42 Kalorien. Als Normalzahl kann man nach RUBNER die Verbrennungswärme, pro 1 g, für animalisches Eiweiss zu 4,23 und für vegetabilisches Eiweiss zu 3,96 Kalorien berechnen. — Wenn der Mensch bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt, so kann man den Nutzeffekt von 1 g Eiweiss der Nahrung zu rund etwa 4,1 Kalorien berechnen. Der physiologische Nutzeffekt einer jeden der drei Hauptgruppen organischer Nährsubstanz bei deren Zersetzung im Körper wird also in abgerundeten Zahlen:

Physiologische Verbrennungswärme der Nährstoffe.

	Kalorien
1 g Eiweiss	= 4,1
1 g Fett	= 9,3
1 g Kohlehydrat	= 4,1

Wie in dem Folgenden gezeigt werden soll, können Fette und Kohlehydrate den Eiweissumsatz im Körper herabsetzen, während umgekehrt auch die Menge des Eiweisses im Körper oder in der Nahrung auf den Fettumsatz im Körper einwirkt. Bei der physiologischen Verbrennung können also die verschiedenen Nährstoffe bis zu einem gewissen Grade sich vertreten, und es ist also von Wichtigkeit, zu wissen, in welchen Mengenverhältnissen sie zum Ersatz für einander eintreten können. Von RUBNER ausgeführte Untersuchungen haben nun gelehrt, dass dies, wenn es um die Kraft- und Wärmeerzeugung im Tier-

1) Zeitschr. f. Biologie **21**.

körper sich handelt, in Verhältnissen geschieht, welche den respektiven Zahlen für die Verbrennungswärme derselben entsprechen. Dies ist auch aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich. In dieser findet man nämlich diejenigen Gewichtsmengen der verschiedenen Nährstoffe, welche mit 100 g Fett gleichwertig sind, und zwar teils wie sie bei Versuchen an Tieren gefunden worden und teils wie sie aus den Zahlen der Verbrennungswärme sich berechnen lassen.

Isodyname Werte der Nährstoffe.

100 g Fett sind gleichwertig oder isodynam mit:

	Nach Tierversuchen	Nach der Verbrennungswärme	Differenz (p. c.)
Syntonin	225	213	+ 5,6
Muskelfleisch (trocken) .	243	235	+ 4,3
Stärke	232	229	+ 1,3
Rohrzucker	234	235	— 0
Traubenzucker	256	255	— 0

Aus den hier mitgeteilten *isodynamen Werten* der verschiedenen Nährstoffe ergibt sich also, dass diese Stoffe im Körper einander fast genau nach Massgabe ihres Inhaltes an Energie vertreten. Es sind also als Kraftquellen für den Tierkörper im Mittel 227 g Eiweiss oder Kohlehydrate und 100 g Fett gleichwertig oder isodynam, denn bei ihrer Verbrennung im Körper liefert jede dieser Grössen 930 Kalorien.

Durch spätere, sehr wichtige kalorimetrische Untersuchungen hat Rubner [1]) ferner gezeigt, dass die von einem Tiere in verschiedenen, über 45 Tage sich erstreckenden Versuchsreihen produzierte Wärme bis auf nur 0,47 p. c. der aus den zersetzten Körper- und Nahrungsstoffen berechneten physiologischen Verbrennungswärme vollkommen entsprach. Von Atwater und seinen Mitarbeitern [2]) liegen ebenfalls derartige an Menschen ausgeführte, sehr umfassende

Isodynamie.

Untersuchungen vor. Zu ihren Versuchen diente ein grosses Respirationskalorimeter, welches nicht nur eine äusserst genaue Bestimmung der Exkretbestandteile, sondern auch eine kalorimetrische Messung der von der Versuchsperson nach aussen abgegebenen Wärme, resp. der von ihr geleisteten Arbeit gestattete. Auch in diesen Versuchsreihen wurde eine fast absolut vollständige Übereinstimmung zwischen dem direkt gefundenen und dem berechneten Kalorienumsatz beobachtet.

Gesetz der Isodynamie.

Das Gesetz der Isodynamie ist von fundamentaler Bedeutung für die Lehre von dem Stoffwechsel und der Ernährung. Durch dieses Gesetz eröffnet sich die Möglichkeit, die Vorgänge des Stoffwechsels mehr einheitlich als Energieumsatz zu betrachten. Der Energieinhalt der umgesetzten Nahrungsstoffe, bezw. Körperbestandteile kann als Mass für den Gesamtenergieverbrauch benutzt werden, und die Kenntnis von dem Energieinhalt der Nährstoffe muss auch die Grundlage für die Berechnung des Kostmasses des Menschen unter verschiedenen Verhältnissen sein.

Der Wärmewert einer Nahrung lässt sich direkt durch Verbrennung im Kalorimeter bestimmen, kann aber auch aus ihrer Zusammensetzung berechnet

1) Zeitschr. f. Biologie **30**.

2) Bull. of Dep. of Agric., U.-St. Washington, No. **44**, **63**, **69** u. **109**.

werden. Zieht man von dem in der einen oder anderen Weise erhaltenen Brutto-Wärmewerte der Nahrung die Verbrennungswärme der Fäces und des Harnes bei der fraglichen Kost ab, so erhält man den Reinkalorienwert der letzteren. Dieser Wert, in Prozenten von dem totalen Energieinhalte der Nahrung berechnet, wird von RUBNER[1]) als physiologischer Nutzeffekt bezeichnet. Um dies zu beleuchten, folgen hier einige von RUBNER gefundene Werte. Sowohl die Verluste an Kalorien wie der physiologische Nutzeffekt sind in Prozenten von dem gesamten Energieinhalte der Nahrung berechnet worden.

Physiologischer Nutzeffekt.

Nahrung	Verlust in % im Harne	Verlust in % in den Fäces	Totalverlust in %	Nutzeffekt in %
Kuhmilch	5,13	5,07	10,20	89,8
Gemischte Kost (fettreich)	3,87	5,73	9,60	90,4
„ „ (fettarm)	4,70	6,00	10,70	89,3
Kartoffeln	2,0	5,6	7,60	92,4
Kleienbrot	2,4	15,5	17,9	82,1
Roggenbrot	2,2	24,3	26,5	73,5
Fleisch	16,3	6,9	23,2	76,8

Zur leichteren Berechnung des Energieumsatzes hat man, ausser den oben genannten Standardzahlen für den physiologischen Kalorienwert der organischen Nährstoffgruppen wie auch für den Kohlenstoff der Kohlensäure und den Sauerstoff, auch andere Standardzahlen festzustellen sich bemüht. So hat man für 1 g fett- und extraktfreies Fleisch (Trockensubstanz) 5,44—5,77 Kal. berechnet. KÖHLER[2]) fand für 1 g der asche- und fettfreien Fleischtrockensubstanz von Rind 5,678 und von Pferd 5,599 Kal. Für 1 g Stickstoff im fett- und aschefreien Fleischtrockenkote (Hund) kann man nach FRENTZEL und SCHREUER[3]) 45,4 Kal. berechnen, während man für 1 g Stickstoff im Fleischharne 6,97 bis 7,45 Kal. berechnet hat. Der kalorische Harnquotient $\frac{\text{Kal.}}{\text{N}}$ scheint jedoch, wie TANGL fand, wenigstens nicht für Menschenharn konstant, sondern von der Art der Nahrung abhängig zu sein.

Standardzahlen.

Statt der direkten Bestimmung kann man auch nach dem folgenden Prinzipe von E. VOIT[4]) die Berechnung der Verbrennungswärme aus der Elementarzusammensetzung ausführen. Bezeichnet man die Verbrennungswärme für 1 g Substanz mit Kal. und die zur vollständigen Verbrennung von 1 g derselben Substanz erforderliche Sauerstoffmenge (= Sauerstoffkapazität der Substanz) mit O, so ist $\frac{\text{Kal.}}{\text{O}} = \text{K}$ der Brennwert für 1 g Sauerstoff. Die Sauerstoffkapazität kann man aus der Elementarzusammensetzung berechnen, und wenn der Wert K bekannt ist, kann man also die Verbrennungswärme einer chemischen Verbindung oder eines bekannten Gemenges von solchen berechnen. Für Substanzen derselben Gruppe ist der Wert K fast konstant; aber auch verschiedenartige Gruppen zeigen untereinander nur kleine Abweichungen in den K-Werten. VOIT erhielt für einige Nährstoffe die folgenden Werte:

Berechnung der Verbrennungswärme.

	K (in kg-Kal.)	O-Kapazität
Pflanzeneiweiss	3,298	1,740
Tierisches Eiweiss	3,273	1,741
Fett	3,271	2,863
Kohlehydrate	3,525	1,156

1) Zeitschr. f. Biologie **42**.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **31**.

3) Die Arbeiten von FRENTZEL u. SCHREUER findet man in Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901, 1902 u. 1903.

4) Zeitschr. f. Biologie **44**. Vergl. auch KRUMMACHER, ebenda.

Diese Berechnungsmethode kann nach VOIT und KRUMMACHER jedenfalls für praktische Zwecke zulässig sein.

II. Der Stoffwechsel beim Hungern.

Beim Hungern finden die Zersetzungen im Körper ununterbrochen statt; da sie aber auf Kosten der Körpersubstanz geschehen, können sie nur eine begrenzte Zeit fortfahren. Wenn das Tier einen bestimmten Bruchteil seiner Körpermasse verloren hat, tritt der Tod ein. Dieser Bruchteil schwankt mit dem Zustande des Körpers am Anfange der Hungerperiode. Fette Tiere erliegen erst, wenn das Körpergewicht auf etwa $^1/_2$ des Anfangsgewichtes gesunken ist. Sonst sterben Tiere nach CHOSSAT[1]) im allgemeinen, wenn das Körpergewicht auf $^2/_5$ des ursprünglichen Gewichtes gesunken ist. Der Zeitpunkt, bei welchem der Hungertod eintritt, schwankt nicht nur nach dem verschiedenen Ernährungszustande am Anfange der Hungerperiode, sondern auch nach dem mehr oder weniger lebhaften Stoffwechsel. Dieser ist bei kleinen und jüngeren Tieren reger als bei grösseren und älteren, aber auch bei verschiedenen Tierklassen zeigt er eine ungleiche Lebhaftigkeit. Kinder sollen schon nach 3—5 Tagen, nachdem sie etwa $^1/_4$ ihrer Körpermasse eingebüsst haben, dem Hungertode erliegen. Erwachsene können, wie die Beobachtungen an SUCCI[2]) gelehrt haben, ohne nachhaltige Schädigung 20 Tage hungern, und es liegen sogar Angaben über ein 40—50 tägiges Hungern vor. Hunde sollen 4—8 Wochen, Vögel 5—20 Tage, Schlangen und Frösche mehr als ein halbes oder ganzes Jahr hungern können.

Eintritt des Hungertodes.

Beim Hungern nimmt das *Körpergewicht* ab. Der Gewichtsverlust ist am grössten in den ersten Tagen und nimmt dann ziemlich gleichmässig ab. Bei kleinen Tieren ist der absolute Gewichtsverlust pro Tag selbstverständlich kleiner als bei grossen Tieren. Der relative Gewichtsverlust — d. h. der Gewichtsverlust auf die Einheit des Körpergewichtes, 1 kg, bezogen — ist dagegen grösser bei kleinen als bei grossen Tieren. Der Grund hierzu liegt darin, dass die kleinen Tiere eine im Verhältnis zu ihrer Körpermasse grössere Körperoberfläche als die grösseren Tiere haben und den hierdurch bedingten grösseren Wärmeverlust durch einen regeren Stoffverbrauch ersetzen müssen.

Verhalten des Körpergewichtes beim Hungern.

Aus der Abnahme des Körpergewichtes folgt, dass die absolute Grösse des Umsatzes beim Hungern abnehmen muss. Bezieht man dagegen die Grösse des Umsatzes auf die Einheit des Körpergewichtes, d. h. auf 1 kg, so findet man, dass diese Grösse während des Hungerns fast unverändert ist. Die Untersuchungen von ZUNTZ, LEHMANN u. a.[3]) an dem Hungerkünstler CETTI ergaben also z. B. am 3.—6. Tage des Hungerns einen Sauerstoffverbrauch pro kg und Minute von durchschnittlich 4,65 ccm und am 9.—11. Tage von durchschnitt-

Grösse des Gaswechsels.

1) Zit. nach VOIT in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 100.
2) Vergl. LUCIANI, Das Hungern. Hamburg und Leipzig 1890.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1887.

lich 4,73 ccm. Der Kalorienumsatz, als Mass des Stoffwechsels, fiel vom 1.—5. Hungertage von 1850 auf 1600 Kal. oder pro kg von 32,4 auf 30, und er war also, auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, fast unverändert[1]).

Die *Grösse des Eiweissumsatzes* und als Mass desselben die Stickstoffausscheidung durch den Harn nimmt mit abnehmendem Körpergewicht während des Hungerns ab. Diese Abnahme ist indessen keine während der ganzen Hungerperiode regelmässige oder gleichförmige, und ihre Grösse hängt, wie namentlich die an Fleischfressern ausgeführten Versuche gezeigt haben, von mehreren Umständen ab. Während der ersten Hungertage ist die Stickstoffausscheidung am grössten und je reicher an Eiweiss der Körper durch die vorher aufgenommene Nahrung geworden ist, um so grösser ist nach VOIT am ersten Hungertage der Eiweissumsatz, resp. die Stickstoffausscheidung. Die letztere nimmt auch rascher ab, d. h. die Kurve ihrer Abnahme ist steiler in dem Masse, wie die vor dem Hungern aufgenommene Nahrung reicher an Eiweiss gewesen ist. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden tabellarischen Zusammenstellung ersichtlich. Die Tabelle enthält drei verschiedene, von VOIT[2]) an demselben Hunde ausgeführte Hungerversuche. Der Versuchshund hatte vor der Versuchsreihe I täglich 2500 g Fleisch, vor der Reihe II täglich 1500 g Fleisch und vor der Reihe III eine gemischte, verhältnismässig stickstoffarme Nahrung erhalten.

Eiweissumsatz.

Eiweissumsatz.

Harnstoffausscheidung in g in 24 St.

Hungertag	Ser. I	Ser. II	Ser. III
1	60,1	26,5	13,8
2	24,9	18,6	11,5
3	19,1	15,7	10,2
4	17,3	14,9	12,2
5	12,3	14,8	12,1
6	13,3	12,8	12,6
7	12,5	12,9	11,3
8	10,1	12,1	10,7

Bei Menschen und auch bei Tieren beobachtet man bisweilen ein Ansteigen der Stickstoffausscheidung, etwa am zweiten und dritten Hungertage, welches dann erst von einer regelmässigen Abnahme gefolgt ist. Dieses Ansteigen erklärt man (PRAUSNITZ, TIGERSTEDT, LANDERGREN)[3]) durch die folgende Annahme. Im Beginn des Hungerns wird der Eiweisszerfall durch das noch im Körper vorhandene Glykogen eingeschränkt. Nach dem Verbrauche des Glykogens, was schon am ersten Hungertage grösstenteils geschieht, nimmt mit dem Wegfalle dieser Glykogenwirkung der Eiweisszerfall zu, um dann, wenn der Körper infolge hiervon ärmer an disponiblem Eiweiss geworden ist, wieder abzunehmen.

Ansteigen der Stickstoffausscheidung.

Auf die Grösse des Eiweissumsatzes im Hunger üben auch andere Umstände, insbesondere ein verschiedener Fettgehalt der Körpers, einen Einfluss

1) Man vergl. ferner TIGERSTEDT und Mitarbeiter in Skand. Arch. f. Physiol. 7.

2) Vergl. HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 89.

3) PRAUSNITZ, Zeitschr. f. Biologie 29; TIGERSTEDT und Mitarbeiter l. c.; LANDERGREN, Undersökningar öfver menniskans ägghviteomsättning, Inaug.-Diss., Stockholm 1902.

aus, was namentlich für den weiteren Verlauf der Stickstoffausscheidung von Bedeutung ist. Nach dem Verlaufe der ersten Hungertage wird die Stickstoffausscheidung jedoch gleichmässiger. Sie kann nun bis zum Tode des Tieres allmählich und regelmässig abnehmen, oder es findet in den letzten Tagen eine Zunahme, ein sog. „prämortales“ Ansteigen derselben statt. Inwieweit das eine oder das andere geschieht, hängt von der Relation zwischen Eiweiss- und Fettbestand im Körper ab.

Stickstoffausscheidung.

Wie der Eiweisszerfall geht nämlich während des Hungerns die *Fettzersetzung* ununterbrochen fort, und der grösste Teil des Kalorienbedarfes wird auch im Hunger durch das Fett gedeckt. Nach RUBNER und E. VOIT macht beim hungernden Tiere bei Ruhe und mittlerer Temperatur die Eiweisszersetzung einen wenig schwankenden, fast konstanten Bruchteil des Gesamtenergieumsatzes aus; und von den Gesamtkalorien fallen beim Hunde 10—16 p. c. auf den Eiweissumsatz und 84—90 p. c. auf den Fettumsatz. Dies gilt wenigstens für Hungertiere mit genügend grossem ursprünglichen Fettgehalt. Wenn aber infolge des Hungerns das Tier relativ ärmer an Fett geworden ist und der Fettbestand am Körper unter eine gewisse Grenze gesunken ist, muss zur Deckung des Kalorienbedarfes eine grössere Eiweissmenge der Zersetzung anheimfallen, und die prämortale Steigerung tritt nun ein (E. VOIT)[1].

Fettumsatz.

Da der Eiweisszerfall durch das Fett beschränkt wird, muss, dem oben Gesagten entsprechend, die Stickstoffausscheidung im Hunger kleiner bei fetten als bei mageren Individuen sein. Während man also beispielsweise bei gutgenährten und fetten Geisteskranken für die spätere Zeit des Hungerns eine Harnstoffausscheidung von nur 9 g pro 24 Stunden beobachtet hat, fand J. MUNK bei dem schlecht genährten Hungerkünstler CETTI[2]) eine tägliche Harnstoffausscheidung von 20—29 g.

Die Untersuchungen über den *Gaswechsel* beim Hungern haben, wie schon oben erwähnt wurde, gelehrt, dass die absolute Grösse desselben dabei zwar abnimmt, dass aber, wenn Sauerstoffverbrauch und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit des Körpergewichtes — 1 kg — berechnet werden, diese Grösse zwar rasch auf ein Minimum herabsinkt, dann aber unverändert bleibt oder im weiteren Verlaufe des Hungerns sogar eher ansteigt. Es ist auch eine allgemein bekannte Tatsache, dass die Körpertemperatur hungernder Tiere während des allergrössten Teiles der Hungerperiode sich ziemlich konstant erhalten kann, ohne eine nennenswerte Abnahme zu zeigen. Erst wenige Tage vor dem Tode sieht man die Eigenwärme der Tiere absinken, und bei etwa 33—30° C tritt der Hungertod ein.

Gaswechsel beim Hungern.

Aus dem in dem Vorigen von dem respiratorischen Quotienten Gesagten folgt, dass er beim Hungern etwa derselbe wie bei ausschliesslicher Fett- und

1) Zeitschr. f. Biologie **41**, S. 167 u. 502. Vergl. auch KAUFMANN, ebenda und N. SCHULZ, ebenda und PFLÜGERS Arch. **76**.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1887.

Fleischnahrung werden und also um die Grösse 0,7 sich bewegen muss. Dem ist auch oft so; aber er kann auch, wie in den Beobachtungsreihen an CETTI und SUCCI, sogar niedriger, 0,65—0,50, werden. Zur Erklärung dieses unerwarteten Verhaltens nimmt man eine Aufspeicherung unvollkommen oxydierter Substanzen im Körper während des Hungerns an. Respiratorischer Quotient.

Wasser wird beim Hungern ununterbrochen von dem Körper abgegeben, selbst wenn kein Wasser ihm zugeführt wird. Wird der Gehalt der eiweissreichen Gewebe an Wasser zu 70—80 p. c. und der Gehalt derselben an Eiweiss zu rund 20 p. c. angenommen, so müssen also für je 1 g zerfallenes Eiweiss etwa 4 g Wasser frei werden. Dieses, beim Abschmelzen der Gewebe frei werdende Wasser ist im allgemeinen hinreichend, um den Wasserverlust zu decken, und der Hunger ist deshalb gewöhnlichenfalls nicht mit Durst verbunden. Hungernde Tiere nehmen in der Regel auch kein Wasser auf. Ausscheidung des Wassers.

Der Wasserverlust, in Prozenten vom Gesamtorganismus ausgedrückt, muss natürlich sehr wesentlich von dem ursprünglichen Gehalte des Körpers an Fettgewebe abhängig sein. Trägt man diesem Umstande Rechnung, so scheint nach BÖHTLINGK[1]), der an weissen Mäusen experimentierte, der Tierkörper während der Inanition ärmer an Wasser zu werden. Der Körper verliert also mehr Wasser als durch die Zerstörung der Gewebe in Freiheit gesetzt wird. Wasserverlust.

Die *Mineralstoffe* verlassen ebenfalls bis zum Tode ununterbrochen den Körper beim Hungern, und bei ihrer Ausscheidung kann der Einfluss der zerfallenden Gewebe deutlich sich erkennbar machen. Wegen des Zerfalles der kalireichen Gewebe kann nämlich beim Hungern die Relation zwischen Kalium und Natrium in dem Harne derart sich ändern, dass, dem normalen Verhalten entgegen, das Kalium in verhältnismässig grösserer Menge ausgeschieden wird. MUNK hat ferner an CETTI[2]) eine, von einem gesteigerten Umsatz der Knochensubstanz herrührende, relative Vermehrung der Phosphorsäure und des Calciums im Harne beim Hungern beobachtet. Verhalten der Mineralstoffe.

Im Gegensatz zu dem oben Gesagten fand BÖHTLINGK bei hungernden weissen Mäusen und KATSUYAMA[3]) bei hungernden Kaninchen eine reichlichere Elimination von Natrium wie von Kalium.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach der Beteiligung der verschiedenen Organe an dem Gewichtsverluste des Körpers während des Hungerns. Um diese Frage zu beleuchten, werden hier die Resultate der von CHOSSAT[4]) an Tauben und von VOIT[4]) an einem Kater ausgeführten Untersuchungen über den Gewichtsverlust der verschiedenen Organe mitgeteilt. Die Zahlen geben den Gewichtsverlust in Prozenten von dem ursprünglichen Organgewichte an. Gewichtsverluste der Organe und Gewebe.

	Tauben (CHOSSAT)	Kater (VOIT)
Fett	93 p. c.	97 p. c.
Milz	71 „	67 „
Pankreas	64 „	17 „
Leber	52 „	54 „
Herz	45 „	3 „
Gedärme	42 „	18 „

1) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg 5.
2) Berl. klin. Wochenschr. 1887.
3) BÖHTLINGK l. c.; KATSUYAMA, Zeitschr. f. physiol. Chem. 26.
4) Zit. nach VOIT in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 96 u. 97.

	Tauben (CHOSSAT)	Kater (VOIT)
Muskeln	42 p. c.	31 p. c.
Hoden	— ,,	40 ,,
Haut	33 ,,	21 ,,
Nieren	32 ,,	26 ,,
Lungen	22 ,,	18 ,,
Knochen	17 ,,	14 ,,
Nervensystem	2 ,,	3 ,,

Die Gesamtmenge des Blutes wie auch die Menge seiner festen Bestandteile nimmt, wie PANUM und andere [1]) gezeigt haben, in demselben Verhältnisse wie das Körpergewicht ab. Hinsichtlich des Verlustes der verschiedenen Organe an Wasser sind die Angaben etwas streitig; nach LUKJANOW [2]) scheinen jedoch in dieser Hinsicht die verschiedenen Organe sich etwas verschieden zu verhalten.

Stoffwechsel der verschiedenen Organe.

Die oben mitgeteilten Zahlen können nicht als Mass des Stoffwechsels der verschiedenen Organe im Hungerzustande dienen. Wenn also beispielsweise das Nervensystem, den anderen Organen gegenüber, nur eine geringe Gewichtsabnahme zeigt, so darf dies nicht so gedeutet werden, als würde der Stoffwechsel in diesem Organsystem am wenigsten lebhaft sein. Das Verhalten kann ein ganz anderes sein; das eine Organ kann nämlich während des Hungerns seine Nahrung von dem anderen beziehen und auf Kosten desselben leben. Der Gewichtsverlust der Organe beim Hungern kann also keine sicheren Aufschlüsse über die Lebhaftigkeit des Stoffwechsels in jedem einzelnen Organe geben. Der Hungertod ist auch nicht die Folge eines Absterbens sämtlicher Körperorgane, sondern er rührt eher von Ernährungsstörungen in einigen wenigen lebenswichtigen Organen her (E. VOIT) [3]).

Nüchternwert des Stoffwechsels.

Die Kenntnis des Stoffwechsels beim Hungern ist von grosser Bedeutung für die ganze Lehre von der Ernährung und sie bildet gewissermassen den Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Zur Beantwortung der Frage, ob der Stoffwechsel eines Menschen in einem speziellen Falle abnorm gesteigert, bezw. herabgesetzt ist, muss es natürlich auch sehr wichtig sein, die mittlere Grösse des Stoffwechsels bei gesunden Menschen unter für den Vergleich geeigneten Umständen zu kennen. Als solche Grösse hat man den sogen. Nüchternwert, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales benutzt. Als Mass dieser Grösse bestimmt man nach GEPPERT-ZUNTZ die Grösse des Gaswechsels und besonders des Sauerstoffverbrauches bei ruhig liegenden, am besten schlafenden Personen morgens früh und mindestens 12 Stunden nach einer letzten, an Kohlehydraten nicht reichen, kleinen Mahlzeit. Die Gasvolumina, auf 0^{0} C und 760 mm Hg-Druck reduziert, berechnet man dann auf 1 kg Körpergewicht und 1 Minute. Die gefundenen Zahlen schwanken für den Sauerstoffverbrauch zwischen 3 und 4,5 und für die

1) PANUM, VIRCHOWS Arch. **29**; LONDON, Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4**.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **13**.
3) Zeitschr. f. Biologie **41**.

Kohlensäure zwischen 2,5 und 3,5 ccm. Als Mittel hat man die Zahlen 3,81 ccm Sauerstoff und 3,08 ccm Kohlensäure angenommen [1]).

Die Grösse des Eiweisszerfalles kann natürlich nicht in kurzdauernden Versuchsreihen ermittelt werden und aus oben angeführten Gründen sind nur die nach dem Verlaufe von den ersten Hungertagen gefundenen Werte brauchbar. In den Hungerversuchen an CETTI und SUCCI war die Stickstoffabgabe pro kg in den 5—10 Hungertagen 0,150—0,202 g N. In einem neuen von E. und O. FREUND [2]) an SUCCI angestellten Hungerversuche ging die Stickstoffausscheidung am 21. Hungertage auf 2,82 g N herab. Der Anteil des Harnstoffstickstoffs an dem Gesamtstickstoff sank von 85—89 p. c. in den ersten Hungertagen auf 73 p. c. am fünfzehnten und auf 56—54 p. c. an den zwei letzten Tagen herab. Keiner der anderen untersuchten stickstoffhaltigen Bestandteile stieg in einem der Verminderung des Harnstoffes entsprechenden Masse. Die Menge des neutralen Schwefels stieg von 10 auf 40 p. c. von dem Gesamtschwefel.

Stickstoffausscheidung.

III. Der Stoffwechsel bei unvollständiger Nahrung.

Die Nahrung kann quantitativ unzureichend sein und der höchste Grad hiervon ist die absolute Inanition oder Karenz. Die Nahrung kann jedoch auch qualitativ unzureichend oder, wie man auch sagt, unvollständig sein. Dies findet statt, wenn irgend einer der notwendigen Nährstoffe in der Nahrung fehlt, während die übrigen in sonst genügender oder vielleicht sogar überschüssiger Menge darin vorkommen.

Unzureichende und unvollständige Nahrung.

Mangel an *Wasser* in der Nahrung. Die Menge des Wassers im Organismus ist am grössten während des Fötallebens und nimmt dann mit zunehmendem Alter ab. Sie ist selbstverständlich auch in verschiedenen Organen wesentlich verschieden. Das wasserärmste Gewebe des Körpers ist der Zahnschmelz, welcher fast wasserfrei (2 p. m. Wasser) ist. Arm an Wasser sind ferner: das Zahnbein mit gegen 100 p. m. und das Fettgewebe mit 60—120 p. m. Wasser. Reicher an Wasser sind die Knochen mit 140—440 und das Knorpelgewebe mit 540—740 p. m. Noch wasserreicher sind Muskeln, Blut und Drüsen mit 750 bis mehr als 800 p. m. In den tierischen Säften ist der Wassergehalt (vergl. die vorigen Kapitel) noch grösser und der erwachsene Körper als Ganzes enthält rund 630 p. m. Wasser [3]). Erinnert man sich, dass der Tierorganismus also zu $^2/_3$ aus Wasser besteht, dass das Wasser von der allergrössten Bedeutung für die normale, physikalische Beschaffenheit der Gewebe ist, dass die Lösung und Dissoziation chemischer Verbindungen, dass alle Saftströmung, aller Stoffumsatz, alle Zufuhr von Nahrung, aller Zuwachs oder Zerfall und alle Abfuhr

Menge des Wassers in den Geweben.

Physiologische Bedeutung des Wassers.

1) Vergl. v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Berlin 1893, S. 94.
2) Wien. klin. Rundschau 1901, Nr. 5 u. 6.
3) Vergl. VOIT in HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 345.

der Zerfallsprodukte an die Gegenwart von Wasser gebunden ist, welches ausserdem durch seine Verdunstung zu einem wichtigen Regulator der Körpertemperatur wird, so ist es ohne weiteres ersichtlich, dass das Wasser ein notwendiges Lebensbedingnis sein muss. Wird der Wasserverlust nicht durch Zufuhr von Wasser ersetzt, so muss der Organismus früher oder später zu grunde gehen, und der Tod kann sogar bei Wasserentziehung früher als bei vollständiger Inanition auftreten (LANDAUER, NOTHWANG).

Entziehung des Wassers während einiger Zeit übt, wie LANDAUER und namentlich W. STRAUB gezeigt haben, einen beschleunigenden Einfluss auf die Eiweisszersetzung aus. Dieser gesteigerte Stoffumsatz hat nach LANDAUER den Zweck, einen Teil des entzogenen Wassers durch das (infolge des gesteigerten Stoffwechsels) in erhöhtem Masse produzierte Wasser zu ersetzen. Kurzdauernde Wasserentziehung soll dagegen nach SPIEGLER[1]), besonders beim Menschen, den Eiweissumsatz durch verminderte Eiweissresorption etwas herabsetzen können.

Wasserentziehung.

Mangel an *Mineralstoffen* in der Nahrung. In den vorigen Kapiteln ist bei mehreren Gelegenheiten die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der Mineralstoffe gelenkt worden, und es wurde dort auch des Vorkommens von bestimmten Mineralstoffen in bestimmten Mengen in den verschiedenen Organen Erwähnung getan. Der Gehalt an Mineralstoffen in den Geweben und Flüssigkeiten ist jedoch im allgemeinen nicht gross. Mit Ausnahme von dem Skelett, welches gegen 220 p. m. Mineralstoffe enthält (VOLKMANN)[2]), sind nämlich die tierischen Flüssigkeiten oder Gewebe arm an anorganischen Bestandteilen und ihr Gehalt an solchen beträgt im allgemeinen nur etwa 10 p. m. Von der Gesamtmenge der Mineralstoffe im Organismus kommt der allergrösste Teil, 830 p. m., auf das Skelett und demnächst die grösste Menge, etwa 100 p. m., auf die Muskeln (VOLKMANN).

Die Mineralstoffe scheinen zum Teil in den Säften gelöst und zum Teil an die organische Substanz gebunden zu sein. In Übereinstimmung hiermit hält der Organismus auch bei Salzmangel der Nahrung hartnäckig einen Teil der Mineralstoffe zurück, auch solche, welche wie die Chloride dem Anscheine nach einfach gelöst sind. Bei der Verbrennung der organischen Substanz werden die an die letztere gebundenen Mineralstoffe frei und können eliminiert werden. Man hat jedoch auch angenommen, dass sie zum Teil von neugebildeten Verbrennungsprodukten gebunden werden, zum Teil auch von salzarmen oder fast salzfreien, aus dem Darmkanale resorbierten organischen Nahrungsstoffen in Beschlag genommen und dadurch zurückgehalten werden können (VOIT, FORSTER)[3]).

Verhalten der Mineralstoffe.

Wenn diese Annahmen richtig sind, so lässt es sich denken, dass eine stetige Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung zwar notwendig sei, dass aber die Menge anorganischer Stoffe, welche zugeführt werden muss, nur eine

1) LANDAUER, MALYS Jahresber. 24; NOTHWANG, Arch. f. Hygiene 1892; STRAUB, Zeitschr. f. Biologie 37 u. 38; SPIEGLER, ebenda 40.

2) Vergl. HERMANNS Handbuch 6, Tl. 1, S. 353.

3) FORSTER, Zeitschr. f. Biologie 9; vergl. auch VOIT in HERMANNS Handbuch, S. 354.

sehr geringfügige zu sein braucht. Wie es hiermit sich verhält, ist besonders für den Menschen noch nicht genügend erforscht worden; im allgemeinen betrachtet man aber den Bedarf des Menschen an Mineralstoffen als sehr gering. Sicher dürfte es jedenfalls sein, dass der Mensch gewöhnlich mit der Nahrung einen bedeutenden Überschuss von Mineralstoffen aufnimmt.

Der Bedarf an Mineralstoffen.

Über die Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Mineralstoffen mit der Nahrung sind von mehreren Forschern, besonders von FORSTER, Untersuchungen an Tieren ausgeführt worden. Bei Versuchen an Hunden und Tauben mit einer an Mineralstoffen möglichst armen Nahrung beobachtete FORSTER sehr bedenkliche Störungen der Funktionen der Organe, besonders der Muskeln und des Nervensystemes, und er sah dabei den Tod nach einiger Zeit, sogar noch früher als bei vollständigem Hungern, eintreten. Diesen Beobachtungen gegenüber hat jedoch BUNGE hervorgehoben, dass das frühe Eintreten des Todes in diesen Fällen nicht durch den Mangel an Mineralstoffen im allgemeinen hervorgerufen wurde, sondern vielmehr durch den Mangel an denjenigen Basen, die zur Neutralisation der bei der Verbrennung des Eiweisses im Organismus entstandenen Schwefelsäure erforderlich sind und welche also den Geweben entnommen werden mussten. Dieser Ansicht gemäss fanden auch BUNGE und LUNIN[1]) bei Versuchen an Mäusen, dass Tiere, welche eine im übrigen fast aschefreie Nahrung mit Zusatz von Natriumkarbonat erhielten, doppelt so lange am Leben erhalten werden konnten wie Tiere, welche dieselbe Nahrung ohne Zusatz von Natriumkarbonat erhalten hatten. Besondere Experimente zeigten ferner, dass das Karbonat nicht durch eine äquivalente Menge Kochsalz ersetzt werden konnte und dass jenes also allem Anscheine nach durch Neutralisation der im Körper gebildeten Säuren gewirkt hatte. Zusatz von Alkalikarbonat zu dem sonst fast salzfreien Futter konnte jedoch zwar den Eintritt des Todes verzögern, ihn aber nicht verhindern, und selbst bei Gegenwart von der erforderlichen Menge Basen trat also der Tod bei Mangel an Mineralstoffen in der Nahrung ein.

Wirkung des Mangels an Mineralstoffen in der Nahrung.

In den obigen Versuchsreihen BUNGES bestand das Futter der Tiere aus Kasein, Milchfett und Rohrzucker. Während nun Milch allein für die Tiere eine vollständige und genügende Nahrung war, fand BUNGE ferner, dass die Tiere bei einer aus den obengenannten Milchbestandteilen und Rohrzucker mit Zusatz von sämtlichen Mineralstoffen der Milch bestehenden Nahrung nicht länger als in den obengenannten Versuchen mit Zusatz von Alkalikarbonat zur Nahrung am Leben erhalten werden konnten. Ob dieses Resultat dadurch zu erklären sei, dass die Mineralstoffe der Milch an die organischen Bestandteile derselben chemisch gebunden und nur in solcher Verbindung assimilierbar seien, oder ob es von anderen Umständen herrühre, lässt BUNGE dahingestellt sein. Unter allen Umständen dürften diese Beobachtungen jedenfalls zeigen, wie

Beobachtungen von Bunge.

1) BUNGE, Lehrbuch d. physiol. Chem., 4. Aufl., S. 97; LUNIN, Zeitschr. f. physiol. Chem. 5.

schwierig es ist, aus den bisher mit salzarmer Nahrung ausgeführten Versuchen ganz sichere Schlüsse zu ziehen. Weitere Untersuchungen über diesen Gegenstand scheinen auch dringend nötig zu sein.

Chloralkalien.

Bei ungenügender Zufuhr von *Chloriden* mit der Nahrung nimmt die Chlorausscheidung durch den Harn stetig ab und zuletzt kann sie fast ganz aufhören, während die Gewebe noch hartnäckig die Chloride zurückhalten. Wie bei solchem Chloridhunger unter anderen Funktionen namentlich die Absonderung von Magensaft Not leidet, ist oben (Kap. 9) erwähnt worden. Bei relativem Mangel an Natrium, dem Kalium gegenüber, namentlich bei einem Überschuss von Kaliumverbindungen in anderer Form als KCl in der Nahrung setzen sich diese Kaliumverbindungen innerhalb des Organismus mit NaCl derart um, dass neue Kalium- und Natriumverbindungen entstehen, welche mit dem Harne ausgeschieden werden. Der Organismus kann also ärmer an NaCl werden, welches infolge hiervon in vermehrter Menge von aussen aufgenommen werden muss (Bunge). Diese Verhältnisse finden regelmässig bei Pflanzenfressern und beim Menschen bei kalireicher Pflanzennahrung statt. Für den Menschen und besonders für die ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von Kartoffeln und anderen kalireichen Nahrungsmitteln leben, wird das Kochsalz also unter diesen Verhältnissen nicht ein Genussmittel allein, sondern ein notwendiger Zusatz zu der Nahrung (Bunge)[1].

Bedeutung und Verhalten der Alkalikarbonate.

Mangel an *Alkalikarbonaten* oder *Basen* in der Nahrung. Die chemischen Vorgänge im Organismus sind an die Gegenwart von Gewebssäften von bestimmter Reaktion gebunden, und diese Reaktion, welche regelmässig gegen Lackmus alkalisch, gegen Phenolphtalein neutral ist, wird hauptsächlich durch Alkalikarbonate und Kohlensäure bedingt. Die Alkalikarbonate sind überdies von grosser Bedeutung nicht nur als Lösungsmittel gewisser Eiweissstoffe und als Bestandteile gewisser Sekrete, wie des Pankreas- und des Darmsaftes, sondern auch als Transportmittel der Kohlensäure im Blute. Es ist also leicht verständlich, dass ein Herabsinken der Menge der Alkalikarbonate unter eine gewisse Grenze für das Leben gefahrdrohend werden muss. Ein solches Herabsinken geschieht nicht nur bei Mangel an Basen in der Nahrung, wobei die relativ zu grosse Säureproduktion bei der Verbrennung des Eiweisses das Eintreten des Todes bedingen kann, sondern es tritt auch ein, wenn man einem Tiere während einiger Zeit verdünnte Mineralsäuren gibt. Bei den Pflanzenfressern werden dabei die fixen Alkalien der Gewebe von den Mineralsäuren gebunden und die Tiere gehen nach einiger Zeit zu grunde. Beim Fleischfresser wie auch beim Menschen werden dagegen die Mineralsäuren von dem bei der Zersetzung des Eiweisses oder dessen Spaltungsprodukte entstandenen Ammoniak zum Teil gebunden, und der Fleischfresser kann infolge hiervon bei Säurezufuhr länger am Leben erhalten werden.

Alkalien.

Mangel an *Phosphaten* und *Erden*. Abgesehen von der Bedeutung,

[1]) Zeitschr. f. Biologie 9.

welche die alkalischen Erden als Karbonate und vor allem als Phosphate für die physikalische Beschaffenheit gewisser Gewebe, wie des Knochen- und Zahngewebes, haben, ist ihre physiologische Bedeutung fast ganz unbekannt. Ebensowenig kann man etwas ganz Sicheres über den Bedarf des Erwachsenen an Phosphaten in der Nahrung sagen. In Versuchen an Ratten mit phosphorfreier Nahrung fand GEVAERTS[1]) eine Verminderung der Phosphatausscheidung bis auf $^1/_{10}$ der während der vollständigen Inanition ausgeschiedenen Menge. Die Relation P : N änderte sich hierbei auch von 1 : 10 zu 1 : 100 und sogar noch mehr. Um genügend Kohlenstoff und Stickstoff mit der Nahrung zu erhalten, nimmt nach GEVAERTS der Mensch wenigstens zehnmal die absolut nötige Phosphormenge auf. Der Bedarf an Phosphaten würde also nach diesen Berechnungen bei Erwachsenen sehr gering sein. Bei jungen, wachsenden Tieren dürften dagegen die Verhältnisse anders liegen, und das hauptsächlichste Interesse knüpft sich bei ihnen an die Frage von der Wirkung einer ungenügenden Zufuhr von Erdphosphaten und alkalischen Erden auf das Knochengewebe an. Diese Wirkung, wie auch die verschiedenen Resultate, welche bei Versuchen an jüngeren und älteren Tieren erhalten wurden, sind schon in einem vorigen Kapitel (10) besprochen worden. Mangel an Phosphaten und Erden.

Eine andere, wichtige Frage ist die, wie weit die Phosphate bei dem Aufbau organischer phosphorhaltiger Körperbestandteile beteiligt, bezw. für denselben notwendig sind. Die über diese Frage von RÖHMANN und seinen Schülern[2]) mit phosphorhaltigen (Kasein, Vitellin) oder phosphorfreien Eiweissstoffen (Edestin) und Phosphaten ausgeführten Versuche sprechen dafür, dass bei Zufuhr von Kasein und Vitellin ein Stickstoff- und Phosphoransatz stattfinden kann, während dies bei Zufuhr von phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten nicht der Fall zu sein scheint. Der Körper scheint also kaum die Fähigkeit zu besitzen, die für das Zellleben nötigen phosphorhaltigen Zellbestandteile aus phosphorfreiem Eiweiss und Phosphaten aufbauen zu können. Dagegen scheint nach den Beobachtungen mehrerer Forscher dem Lecithin eine solche Fähigkeit zuzukommen. Phosphate und Zellaufbau.

Mangel an *Eisen*. Als integrierender Bestandteil des für die Sauerstoffzufuhr unentbehrlichen Hämoglobins muss das Eisen auch ein unentbehrlicher Bestandteil der Nahrung sein. Das Eisen ist aber auch ein nie fehlender Bestandteil der Nukleine und Nukleoproteide, und hierin liegt noch ein weiterer Grund für die Notwendigkeit einer Eisenzufuhr. Auch für die Wirkung einiger Enzyme, der Oxydasen, hat man dem Eisen eine grosse Bedeutung zuerkannt. Bei Eisenhunger wird Eisen fortwährend, wenn auch in etwas verminderter Menge, ausgeschieden, und bei unzureichender Zufuhr von Eisen mit der Nahrung nimmt die Hämoglobinbildung ab. Umgekehrt wird die Hämoglobinbildung durch Zufuhr nicht nur von organisch gebundenem Eisen, sondern, nach einer allgemein geltenden Ansicht, auch durch Zufuhr von anorganischen Eisenprä- Eisen in der Nahrung.

1) Diète sans phosphore. La Cellule **18**.

2) Vergl. MARCUSE, PFLÜGERS Arch. **67** und im übrigen Fussnote 1, S. 629.

paraten begünstigt. Die hierüber bestehenden divergierenden Angaben sind schon in einem vorigen Kapitel (über das Blut) besprochen worden.

Abwesenheit von Proteinsubstanzen in der Nahrung.

Bei Abwesenheit von *Proteinstoffen* in der Nahrung muss der Organismus von seinen eigenen Proteinsubstanzen zehren, und bei einer solchen Ernährung muss er deshalb auch früher oder später zu grunde gehen. Durch die einseitige Zufuhr von Fett und Kohlehydraten wird jedoch in diesem Falle der Eiweissverbrauch sehr bedeutend herabgesetzt. Nach einer von C. VOIT herrührenden, in neuerer Zeit auch von E. VOIT und KORKUNOFF[1]) verteidigten Lehre würde hierbei der Eiweissumsatz nie bis zu einem so kleinen Werte wie beim Hungern herabgehen. Nach mehreren Forschern, wie HIRSCHFELD, KUMAGAWA, KLEMPERER, SIVÉN, LANDERGREN[2]) u. a. soll dagegen bei einseitig fett- und kohlehydratreicher Kost der Eiweissumsatz kleiner als beim vollständigen Hungern werden können. So hat LANDERGREN an einem erwachsenen gesunden Manne bei Stickstoffhunger, aber reichlicher Kraftzufuhr (ca. 40 Kal. pro 1 kg als Kohlehydrate und Fett) am vierten Hungertage eine Ausscheidung von nicht mehr als gegen 4 g Stickstoff beobachtet. Am siebenten Stickstoffhungertage bei ausschliesslicher Zufuhr von Kohlehydraten ging die Stickstoffausscheidung auf 3,34 g herab, was pro 1 kg Körpergewicht 0,047 g N, entsprechend 0,29 g Eiweiss, betrug.

Abwesenheit von Fett und Kohlehydraten in der Nahrung.

Bei Abwesenheit von *Fetten* und *Kohlehydraten* in der Nahrung verhalten sich Pflanzen- und Fleischfresser etwas verschieden. Ob ein Fleischfresser mit einer ganz fett- und kohlehydratfreien Nahrung dauernd am Leben erhalten werden könne, ist nicht bekannt[3]). Dagegen ist es sicher dargetan, dass er bei ausschliesslicher Fütterung mit einem möglichst fettarmen Fleisch lange Zeit bei voller Leistungsfähigkeit am Leben erhalten werden kann (PFLÜGER)[4]). Dagegen scheint weder der Mensch noch der Pflanzenfresser längere Zeit von einer solchen Nahrung leben zu können. Einerseits fehlt ihnen nämlich die Fähigkeit, die erforderlichen grossen Fleischmassen zu verdauen und zu resorbieren, und andererseits tritt bei ihnen bald Widerwillen gegen die übergrossen Mengen Fleisch oder Eiweiss ein.

Eine Frage von grossem Interesse ist die, ob es möglich ist, Tiere mit einem Gemenge von einfachen organischen und anorganischen Nährstoffen dauernd am Leben zu erhalten. In den oben zitierten Versuchen von BUNGE und LUNIN gelang dies nicht. Spätere Forscher, wie HALL und STEINITZ, kamen zum Teil zu besseren Resultaten; aber erst in der letzten Zeit ist es RÖHMANN[5]) gelungen, dem Ziele wesentlich näher zu kommen. Er verwendete

1) Zeitschr. f. Biologie **32**.

2) HIRSCHFELD, VIRCHOWS Arch. **114**; KUMAGAWA, ebenda **116**; KLEMPERER, Zeitschr. f. klin. Med. **16**; SIVÉN, Skand. Arch. f. Physiol **10** u. **11**; LANDERGREN l. c, Fussnote 3, S. 639, vergl. auch MALYS Jahresber. **32**.

3) Vergl. HORBACZEWSKI, MALYS Jahresber. **31**, S. 715.

4) PFLÜGERS Arch. **50**.

5) HALL, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896; STEINITZ, Über Versuche mit künstlicher Ernährung, Inaug.-Diss., Breslau 1900; RÖHMANN, klin. therap. Wochenschr. Nr. 40, 1902.

zu seinen Versuchen Mäuse, die mit einem Gemenge von Kasein, Hühnereiweiss, Vitellin, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Margarin und Salzen gefüttert wurden. Bei dieser Nahrung blieben die Tiere mehrere Monate bei unverändertem Körpergewicht und warfen Junge. Es gelang aber nicht, die letzteren mit der künstlichen Ernährung aufzuziehen. Ein besseres Resultat wurde nach Beigabe von etwas Malz zu der Nahrung erhalten. Es gelang nämlich nunmehr, Mäuse, die bei künstlicher Ernährung erzeugt und geboren waren, bei weiterer künstlicher Ernährung bis zur Geschlechtsreife aufzuziehen. Diese Mäuse blieben aber etwas kleiner als normale, und es wurden von ihnen keine ausgetragenen, lebendigen Jungen erhalten. Sieht man davon ab, dass die verfütterten Nährstoffe nicht sämtliche (Hühnereiweiss, Malz) einfache, reine Nährstoffe sind, so schien also das künstliche Nahrungsgemenge wenigstens für die ausgewachsenen Tiere für längere Zeit hinreichend gewesen zu sein, während es dagegen für das Aufziehen ganz junger Tiere keine ganz vollkommene Nahrung war.

Fütterung mit Gemengen von Nährstoffen.

IV. Der Stoffwechsel bei verschiedener Nahrung.

Für den Fleischfresser kann, wie oben erwähnt, ein möglichst fettarmes Fleisch eine vollständige und völlig hinreichende Nahrung sein. Da das Eiweiss ausserdem durch seinen Stickstoffgehalt eine ganz besondere Stellung unter den organischen Nahrungsstoffen einnimmt, dürfte es am passendsten sein, hier zuerst den Stoffwechsel bei ausschliesslicher Fleischfütterung zu besprechen.

Der Stoffwechsel bei eiweissreicher Nahrung, d. h. bei ausschliesslicher Fütterung mit möglichst fettarmem Fleisch.

Mit steigender Eiweisszufuhr werden der *Eiweisszerfall* und die Stickstoffausscheidung gesteigert, und zwar der Eiweisszufuhr ziemlich proportional.

Hat man einem Fleischfresser täglich als Nahrung eine bestimmte Menge Fleisch gegeben und vermehrt man nun plötzlich die Fleischration, so hat dies in erster Linie einen gesteigerten Eiweisszerfall, resp. eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Füttert man ihn nun einige Zeit mit derselben täglichen, grösseren Fleischmenge, so findet man, dass ein Teil des verfütterten Eiweisses zwar im Körper verbleibt, dass aber dieser Teil fast von Tag zu Tag abnimmt, während die Stickstoffausscheidung eine entsprechende tägliche Steigerung erfährt. Auf diese Weise bringt man es zuletzt dahin, dass Stickstoffgleichgewicht eintritt, dass also die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Stickstoffes der Stickstoffmenge des resorbierten Eiweisses oder Fleisches gleich ist. Wenn man umgekehrt einem in Stickstoffgleichgewicht befindlichen, mit grösseren Fleischmengen gefütterten Tiere plötzlich eine kleinere Fleischmenge pro Tag gibt, so muss das Tier eine von Tag zu Tag abnehmende Menge seines eigenen Körpereiweisses abgeben. Stickstoffausscheidung und Eiweisszerfall nehmen stetig ab, und auch hier kann das Tier in Stickstoffgleichgewicht übergehen oder

Stickstoffausscheidung.

Stickstoffausscheidung.

diesem Zustande sich nähern. Diese Verhältnisse werden durch folgende Zahlen (von VOIT)[1]) beleuchtet.

Fleisch der Nahrung in g pro Tag		Fleischumsatz im Körper in g pro Tag						
Vor dem Versuche	Während des Versuches	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1. 500	1500	1222.	1310.	1390.	1410.	1440.	1450.	1500.
2. 1500	1000	1153.	1086.	1088.	1080.	1027.		

Im ersten Falle (1) war der Fleischumsatz vor dem Anfange der eigentlichen Versuchsreihe, bei Verfütterung von 500 g Fleisch, 447 g und er nahm also schon am ersten Versuchstage, nach Verfütterung von 1500 g Fleisch, höchst bedeutend zu. In dem zweiten (2) dagegen, in welchem das Tier vorher mit 1500 g Fleisch in Stickstoffgleichgewicht war, nahm umgekehrt der Fleischumsatz am ersten Versuchstage, mit nur 1000 g Fleisch, bedeutend ab und am fünften Tage war Stickstoffgleichgewicht nahezu eingetreten. Während dieser Zeit gab das Tier von seiner eigenen Fleischmasse täglich Eiweiss ab. Von einer unteren Grenze an, unterhalb welcher das Tier von seinem eigenen Körpereiweiss verliert, und bis zu einem Maximum, welches von der Verdauungs- und Resorptionsfähigkeit des Darmkanales abhängig zu sein scheint, kann auch ein Fleischfresser mit den verschiedensten Eiweissmengen der Nahrung in Stickstoffgleichgewicht sich versetzen.

Stickstoffausscheidung.

Auf die Grösse des Eiweisszerfalles wirkt ausser der Grösse der Eiweisszufuhr auch der Eiweissbestand des Körpers ein. Ein durch vorausgegangene, reichliche Fleischnahrung eiweissreich gewordener Körper muss, um einen Eiweissverlust zu verhüten, mit der Nahrung mehr Eiweiss als ein eiweissarmer Körper aufnehmen.

Über den *Fettumsatz* bei einseitiger Eiweissnahrung sind von PETTENKOFER und VOIT Untersuchungen ausgeführt worden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass mit steigenden Mengen Eiweiss in der Nahrung der tägliche Fettumsatz abnehmen kann, und die Verff. zogen, wie oben Kap. 10 ausgeführt worden, aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass sogar eine Neubildung von Fett aus Eiweiss unter Umständen geschieht. Die, namentlich von PFLÜGER gegen diese Versuche gemachten Einwendungen, wie auch die Beweise für eine Fettbildung aus Eiweiss überhaupt, sind ebenfalls in dem fraglichen Kapitel angeführt worden.

Fettumsatz.

Nach der Lehre PFLÜGERS kann das Eiweiss nur in indirekter Weise die Fettbildung beeinflussen, nämlich dadurch, dass es statt der stickstofffreien Stoffe verbrannt wird und hierdurch Fett und fettbildende Kohlehydrate erspart. Wird so viel Eiweiss in der Nahrung zugeführt, als zur Befriedigung des gesamten Nahrungsbedürfnisses notwendig ist, so hört die Fettzersetzung auf; und wenn nebenbei auch stickstofffreie Nährstoffe aufgenommen werden, so werden diese nicht verbrannt, sondern im Tierkörper aufgespeichert — das Fett als solches und die Kohlehydrate wenigstens zum allergrössten Teil als Fett.

Fettsparung durch Eiweiss.

1) HERMANNs Handbuch 6, Tl. 1, S. 110.

Als „Nahrungsbedürfnis" bezeichnet PFLÜGER hierbei die kleinste Menge magersten Fleisches, welche Stickstoffgleichgewicht erzeugt, ohne dass nebenbei Fett oder Kohlehydrate zur Zersetzung gelangen. In Ruhe und bei mittlerer Temperatur wurden für Hunde gefunden pro 1 kg Fleischgewicht (nicht Körpergewicht, weil das Fett, welches oft einen bedeutenden Bruchteil des Körpergewichtes ausmachen kann, als gleichsam tote Masse nichts verbraucht) 2,073 bis 2,099 g Stickstoff [1]) (im gefütterten Fleisch). Selbst wenn die Eiweisszufuhr dieses Nahrungsbedürfnis überschreitet, steigt noch der Eiweisszerfall, wie PFLÜGER gefunden hat, mit steigender Zufuhr bis zur Grenze des Verdauungsvermögens, welche Grenze bei einem Hunde von 30 kg ungefähr bei 2600 g Fleisch liegt. Hierbei wurde in den Versuchen PFLÜGERS nicht sämtliches in Überschuss zugeführtes Eiweiss vollständig zersetzt, sondern es wurde ein Teil davon im Körper zurückgehalten. PFLÜGER vertritt deshalb auch den Satz, „dass auch ohne Fett oder Kohlehydrat ausschliessliche Eiweisszufuhr eine Eiweissmästung nicht ausschliesse."

Nahrungsbedürfnis und Eiweisszerfall.

Aus dem oben von der Eiweisszersetzung beim Hungern und bei einseitiger Eiweissnahrung Gesagten folgt, dass die Eiweisszersetzung im Tierkörper nie aufhört, dass ihre Grösse in erster Linie von der Grösse der Eiweisszufuhr abhängt und dass der Tierkörper die Fähigkeit hat, innerhalb weiter Grenzen die Eiweisszersetzung der Eiweisszufuhr anzupassen.

Diese und einige andere Eigentümlichkeiten der Eiweisszersetzung haben VOIT zu der Ansicht geführt, dass nicht alles Eiweiss im Körper gleich leicht zersetzt werde. VOIT unterscheidet das in den Gewebselementen fixierte und so zu sagen organisierte Eiweiss, das *Organeiweiss*, von demjenigen Eiweiss, welches mit dem Säftestrome im Körper und dessen Geweben zirkuliert und von den lebenden Gewebszellen aus der sie umspülenden interstitiellen Flüssigkeit aufgenommen und zum Zerfall gebracht wird. Dieses *zirkulierende Eiweiss* soll ferner nach VOIT leichter und schneller als das Organeiweiss zerfallen. Wenn also bei einem hungernden Tiere, welches vorher mit Fleisch gefüttert worden ist, in den ersten Hungertagen ein reichlicher, rasch abnehmender Eiweisszerfall vorkommt, während im weiteren Verlauf der Hungerperiode der Eiweisszerfall kleiner und mehr gleichmässig ist, so soll dies daher rühren, dass in den ersten Hungertagen hauptsächlich der Vorrat an zirkulierendem Eiweiss und in den späteren hauptsächlich Organeiweiss unter die Bedingungen des Zerfalles gerät.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

Die Gewebselemente sollen Apparate verhältnismässig stabiler Natur sein, welche die Fähigkeit haben, Eiweiss aus der umspülenden Gewebsflüssigkeit aufzunehmen und zu verarbeiten, während von ihrem eigenen Eiweiss, dem Organeiweiss, gewöhnlich nur eine kleine Menge, nach VOIT täglich etwa 1 p. c., der Zerstörung anheimfallen soll. Mit gesteigerter Eiweisszufuhr wird auch, wenigstens zu einem gewissen Grade, die Lebenstätigkeit der Zellen und ihre Fähigkeit, Nahrungseiweiss zu zersetzen, gesteigert. Wenn nach gesteigerter Eiweiss-

1) Vergl. hierüber SCHÖNDORFF, PFLÜGERS Arch. 71.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

zufuhr Stickstoffgleichgewicht erreicht worden ist, würde dies also bedeuten, dass die eiweisszersetzende Fähigkeit der Zellen dahin gesteigert worden, dass durch sie gerade ebenso viel Eiweiss umgesetzt als mit der Nahrung dem Körper zugeführt wird. Wird durch gleichzeitige Zufuhr von anderen, stickstofffreien Nahrungsmitteln (vergl. unten) der Eiweisszerfall herabgesetzt, so kann ein Teil des zirkulierenden Eiweisses gewissermassen Zeit finden, von den Geweben fixiert und organisiert zu werden, und die Fleischmasse des Körpers nimmt in diesem Falle zu. Während des Hungerns oder beim Mangel an Eiweiss in der Nahrung würde umgekehrt ein Teil des Organeiweisses in zirkulierendes Eiweiss übergehen und umgesetzt werden, und in diesem Falle würde also die Fleischmasse des Körpers abnehmen.

Die Berechtigung dieser Anschauung Voits wird indessen von mehreren Forschern geleugnet, und sie ist namentlich von Pflüger heftig angegriffen worden. Pflüger spricht — dabei zum Teil auf einer Untersuchung von seinem Schüler Schöndorff [1]) sich stützend — die Ansicht aus, dass die Grösse des Eiweisszerfalles nicht von der Menge des zirkulierenden Eiweisses, sondern von dem jeweiligen Ernährungszustande der Zellen abhängt, eine Ansicht, die indessen mit der Lehre Voits, wenn der Verf. dieselbe nicht missverstanden hat, wohl kaum in scharfem Widerspruche stehen dürfte. Voit [2]) hat bekanntlich schon längst den Satz ausgesprochen, dass die Bedingungen des Zerfalles der Stoffe im Körper in den Zellen sich vorfinden, und auch das zirkulierende Eiweiss wird wohl also nach Voit erst dann dem Zerfalle anheimfallen, wenn es vorher von den Zellen aus der sie umspülenden Flüssigkeit aufgenommen worden ist. Der Kernpunkt der Voitschen Lehre dürfte wohl auch der sein, dass nicht alles Eiweiss gleich leicht im Körper zerfällt. Das organisierte Eiweiss, welches von den Zellen fixiert und in den Bau derselben eingefügt worden ist, zerfällt nach Voits Ansicht weniger leicht als das von den Zellen aus der Nährflüssigkeit aufgenommene Eiweiss, welches als Material für den chemischen Aufbau des viel mehr komplizierten organisierten Eiweisses dienen soll. Dieses Nahrungseiweiss, welches mit den Säften zirkuliert, bevor es von den Zellen aufgenommen worden ist, und welches dementsprechend nach der Ansicht Voits sowohl in den Säften wie in den Zellen vorrätig vorkommen kann, hat er zirkulierendes Eiweiss oder Vorratseiweiss genannt. Es ist wahr, dass diese Namen zu Missverständnissen Veranlassung geben können, und man dürfte deshalb auch nicht zu viel Gewicht auf sie legen. Das wesentlichste der Voitschen Lehre dürfte nämlich wohl die Annahme sein, dass das Nahrungseiweiss von den Zellen leichter als das organisierte, eigentliche Protoplasmaeiweiss zerstört werde, und diese Annahme lässt sich wohl gegenwärtig ebenso wenig strenge widerlegen als exakt beweisen.

Organeiweiss und zirkulierendes Eiweiss.

Diese Frage hängt übrigens auf das innigste mit einer anderen zusammen, mit der nämlich, ob das von den Zellen aufgenommene Nahrungseiweiss als

1) Pflüger, in seinem Arch. **54**; Schöndorff, ebenda **54**.

2) Vergl. Zeitschr. f. Biologie **11**.

solches zerfällt oder ob es vorerst organisiert werden muss. Auf diese Frage werfen die von PANUM, FALCK u. a.[1]) ausgeführten Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der Harnstoffausscheidung nach einer eiweissreichen Mahlzeit einiges Licht. Aus diesen, an Hunden ausgeführten Untersuchungen ergibt sich nämlich, dass die Harnstoffausscheidung fast unmittelbar nach einer eiweissreichen Mahlzeit ansteigt und ihr Maximum in etwa der sechsten Stunde erreicht, zu welcher Zeit etwa die Hälfte der dem verzehrten Eiweiss entsprechenden Stickstoffmenge ausgeschieden worden ist. Erinnert man sich nun ferner, dass, nach einer Beobachtung von SCHMIDT-MÜLHEIM[2]) an einem Hunde, in den ersten zwei Stunden nach der Mahlzeit etwa 37 p. c. und am Ende der sechsten Stunde etwa 59 p. c. des verzehrten Eiweisses resorbiert worden sind, so ist es wohl nicht unwahrscheinlich, dass die vermehrte Stickstoffausscheidung nach der Mahlzeit durch eine Zersetzung von verdautem und resorbiertem, nicht vorher organisiertem Nahrungseiweiss bedingt ist. Wollte man annehmen, dass das zerfallende Eiweiss vorher organisiert gewesen sein müsste, so würde die nach einer eiweissreichen Mahlzeit enorm gesteigerte Stickstoffausscheidung einen in kurzer Zeit verlaufenden, so raschen und umfassenden Zerfall und Wiederaufbau der Gewebe voraussetzen, dass ein solcher kaum anzunehmen und jedenfalls nicht bewiesen ist. Eiweissresorption und Stickstoffausscheidung.

In diesem Zusammenhange ist aber daran zu erinnern, dass nach den sehr interessanten, von SCHEPSKI bestätigten Untersuchungen von RIAZANTSEFF die nach Aufnahme von Nahrung gesteigerte Stickstoffausscheidung zum Teil von der gesteigerten Arbeit der Verdauungsdrüsen herrührt. Dies geht schon aus der bedeutend gesteigerten Stickstoffausscheidung nach „Scheinfütterung" (vergl. Kap. 9) hervor, wurde aber auch in anderer Weise von RIAZANTSEFF[3]) bewiesen. In nahem Zusammenhange hiermit steht auch die von NENCKI und ZALESKI[4]) beobachtete reichliche Ammoniakbildung in den Zellen des Verdauungsapparates zur Zeit der Verdauung einer eiweissreichen Nahrung. Stickstoffausscheidung und Verdauungsarbeit.

Oben ist angedeutet worden, dass andere Nahrungsstoffe den Eiweisszerfall herabsetzen können, und ein solcher Nahrungsstoff ist der Leim. Der *Leim* und die *Leimbildner* scheinen im Körper nicht in Eiweiss übergehen zu können, und das letztere kann in der Nahrung nicht ganz durch Leim ersetzt werden. Füttert man z. B. einen Hund mit Leim und Fett, so verliert er an Körpereiweiss, selbst wenn die Menge des Leimes so gross ist, dass das Tier mit ebenso viel Fett und einer Fleischmenge, welche gerade ebenso viel Stickstoff wie die fragliche Menge Leim enthält, in Stickstoffgleichgewicht verharren können würde. Nährwert des Leimes.

1) PANUM, Nord. Med. Arkiv **6**; FALCK, vergl. HERMANNS Handb. **6**, Tl. 1, S. 107. Nähere Angaben über die Kurve der Stickstoffausscheidung bei Menschen findet man bei TSCHENLOFF, korrespond. Blatt schweiz. Ärzte 1896; ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. **65** und VERAGUTH, Journ. of Physiol. **21**; SLOSSE, MALYS Jahresber. **31**.

2) DU BOIS-REYMONDS Arch. 1879.

3) Arch. des scienc. biol. de St. Pétersbourg **4**, S. 393; SCHEPSKI, MALYS Jahresber. **30**.

4) Vergl. Fussnote 3, S. 350.

Dagegen hat der Leim, wie zuerst VOIT und PANUM und OERUM [1]) gezeigt haben, einen grossen Wert als Eiweiss ersparendes Nahrungsmittel, und er kann sogar unter Umständen in noch höherem Grade als Fett und Kohlehydrate die Eiweisszersetzung herabsetzen. Dies ist aus folgendem tabellarischen Auszug aus den Versuchen VOITs an einem Hunde ersichtlich.

Nahrung pro Tag				Fleisch	
Fleisch	Leim	Fett	Zucker	zersetzt	am Körper
400	0	200	0	450	— 50
400	0	0	250	439	— 39
400	200	0	0	356	+ 44

Zu ähnlichen Ergebnissen ist später J. MUNK [2]) durch noch mehr entscheidende Versuche gelangt. Er fand beim Hunde, dass bei gemischter Kost, die etwa 3,7 g Eiweiss pro Körperkilo enthielt, wovon knapp 3,6 g zerstört wurden, volle $^5/_6$ durch Leim ersetzt werden konnten. Derselbe Hund zersetzte am zweiten Hungertage reichlich dreimal so viel Eiweiss wie bei Leimfütterung. MUNK konstatierte ebenfalls, dass der Leim eine bedeutend viel grössere eiweissersparende Wirkung als das Fett und die Kohlehydrate hat.

Nährwert des Leimes.

Diese Fähigkeit des Leimes, Eiweiss zu ersparen, erklärt VOIT durch die Annahme, dass der Leim statt eines Teiles des zirkulierenden Eiweisses zersetzt wird, wodurch ein Teil des letzteren organisiert werden kann.

Über die Grösse der durch Leim zu erreichenden Eiweissersparung liegen neuere Untersuchungen von KRUMMACHER und KIRCHMANN [3]) vor. Die Grösse der Eiweisszersetzung während der Leimfütterung wurde hier auf die Grösse derselben im Hunger bezogen, und es ergab sich, dass von der im Hunger zersetzten Eiweissmenge 35—37,5 p. c. durch Leim erspart werden konnten. Den physiologischen Nutzeffekt des Leimes fand KRUMMACHER gleich 3,88 Kal. für 1 g, was etwa 72,4 p. c. von dem Energieinhalte des Leimes entspricht.

Sparwert des Leimes.

Der Leim kann auch den Fettverbrauch ein wenig herabsetzen, wenn er auch in dieser Hinsicht lange nicht einen so hohen Wert wie die Kohlehydrate hat.

In naher Beziehung zu der Frage von dem Nährwerte des Eiweisses und des Leimes steht auch die Frage von dem Nährwerte der Albumosen (und Peptone). Die von früheren Forschern, MALY, PLOS'Z und GYERGYAY und ADAMKIEWICZ ausgeführten Untersuchungen hatten es wahrscheinlich gemacht, dass ein Tier mit einer Nahrung, welche kein anderes Eiweiss als Pepton (Albumosen) enthält, nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern sogar seinen Eiweissbestand vermehren kann. Durch spätere, mehr exakte Versuche von POLLITZER, ZUNTZ und MUNK hat man dann zu beweisen versucht, dass die Albumosen wenigstens in kurzdauernden Versuchsreihen den vollen Nährwert des Eiweisses haben können. Nach POLLITZER gilt dies sowohl für ver-

Nährwert der Albumosen und Peptone.

1) VOIT l. c., S. 123; PANUM u. OERUM, Nord. Med. Arkiv **11**.

2) PFLÜGERS Arch. 58.

3) KRUMMACHER, Zeitschr. f. Biologie **42**; KIRCHMANN, ebenda **40**.

schiedene Albumosen wie für echtes Pepton, was indessen mit den Erfahrungen von ELLINGER nicht im Einklange ist. Nach ELLINGER[1]) soll nämlich das echte Antipepton (Drüsenpepton) nicht im stande sein, das Eiweiss völlig zu ersetzen und den Verlust von Eiweiss am Tierkörper zu verhindern. Dagegen hat es nach ihm wie der Leim die Fähigkeit, das Eiweiss zu ersparen. Dieselbe Ansicht ist schon längst von VOIT ausgesprochen worden. Nach ihm können die Albumosen und Peptone zwar für kürzere Zeit, nicht aber auf die Dauer, das Eiweiss ersetzen; sie können Eiweiss ersparen, nicht aber in Eiweiss übergehen. Nach den Untersuchungen von BLUM sollen auch verschiedene Albumosen einen verschiedenen Nährwert haben können. In den Versuchen von BLUM[2]) war nämlich die Heteroalbumose des Fibrins nicht im stande, für das Eiweiss der Nahrung einzutreten, während die Kaseinprotalbumose diese Fähigkeit hatte.

Die noch nicht hinreichend aufgeklärte Frage über den Nährwert der Albumosen und Peptone ist übrigens in ein neues Stadium hineingetreten durch die in einem vorigen Kapitel (Kap. 9) erwähnten neueren Anschauungen über die Resorption des Eiweisses, deren zufolge das Eiweiss zum grossen Teil weder als Albumosen noch als Peptone sondern als einfachere Spaltungsprodukte resorbiert werden soll. Aus diesen einfachen Produkten würde dann, was LOEWI[3]) durch besondere Versuche zu beweisen versucht hat, eine Eiweisssynthese im Körper zu stande kommen. Selbst wenn diese Annahme richtig wäre und wenn also der grösste Teil des Nahrungseiweisses vor der Resorption in noch einfachere Produkte als Peptone zerfiele, würde hieraus jedoch nicht folgen, dass auch die Albumosen und Peptone für das Eiweiss der Nahrung vollständig eintreten können. Die Albumosen und Peptone entstehen nämlich durch Spaltungen; und es könnten in ihnen vielleicht gewisse Atomkomplexe fehlen, die in dem Gemenge der Spaltungsprodukte noch vorkommen und die für eine Regeneration besonderer Eisweisskörper notwendig sind. Albumosen und Peptone

Nach Versuchen, welche von WEISKE u. a. an Pflanzenfressern ausgeführt wurden, scheint das *Asparagin* bei solchen Tieren das Eiweiss ersparen zu können. Nach KELLNER[4]) ist aber die eiweissersparende Wirkung des Asparagins nur indirekter Art, indem es nämlich im Verdauungskanale den Bakterien statt des Eiweisses zur Nahrung dient, und übrigens soll nach neueren Unter-

1) MALY, PFLÜGERS Arch. **9**; PLÓSZ u. GYERGYAY, ebenda **10**; ADAMKIEWICZ, Die Natur und der Nährwert des Peptons, Berlin 1877; POLLITZER, PFLÜGERS Arch. **37**, S. 301; ZUNTZ, ebenda S. 313; MUNK, Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1889, S. 20 und Deutsch. med. Wochenschr. 1889; ELLINGER, Zeitschr. f. Biologie **33** (Literaturangaben).

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**; VOIT l. c., S. 394.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **48**. Vergl. ferner HENDERSON u. DEAN, Amer. Journ. of Physiol. **9** und PLUMIER, Chem. Zentralbl. 1903, I., S. 410.

4) WEISKE, Zeitschr. f. Biologie **15** u. **17** und Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1890, S. 945; MUNK, VIRCHOWS Arch. **94** u. **98**; POLITIS, Zeitschr. f. Biologie **28**; vergl. auch MAUTHNER, ebenda **28**; GABRIEL, ebenda **29** und VOIT, ebenda **29**, S. 125; KELLNER, MALYS Jahresber. **27** und Zeitschr. f. Biologie **39**.

Asparagin.

suchungen von KELLNER und Mitarbeitern das Asparagin bei Wiederkäuern nur bei eiweissarmer aber kohlehydratreicher Nahrung den Eiweissansatz befördern. Beim Fleischfresser (J. MUNK) und bei Mäusen (VOIT und POLITIS) scheint das Asparagin keine oder jedenfalls eine nur sehr geringe Eiweiss ersparende Wirkung zu haben. Wie es beim Menschen wirkt, ist nicht bekannt.

Der Stoffwechsel bei einer aus Eiweiss mit Fett oder Kohlehydraten bestehenden Nahrung. Das Fett kann den *Eiweisszerfall* nicht aufheben oder verhindern; dagegen kann es ihn herabsetzen und das Fett kann also eiweissersparend wirken. Dies wird aus den folgenden Zahlen von VOIT [1]) ersichtlich. A gibt die Mittelzahlen für drei und B für sechs Tage an.

	Nahrung		Fleisch	
	Fleisch	Fett	Umgesetzt	am Körper
A	1500	0	1512	— 12
B	1500	150	1474	+ 24

Eiweissersparende Wirkung des Fettes.

Wie das Fett der Nahrung wirkt nach VOIT auch das Körperfett, und die Eiweiss ersparende Wirkung des letzteren kann derjenigen des Nahrungsfettes sich zuaddieren, so dass ein fettreicherer Körper nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verbleiben, sondern sogar seinen Vorrat an Körpereiweiss vermehren kann bei denselben Eiweiss- und Fettmengen der Nahrung, bei welchen in einem mageren Körper ein Verlust an Eiweiss stattfindet. In einem fettreichen Körper wird also durch eine bestimmte Fettmenge eine grössere Menge Eiweiss vor dem Zerfalle geschützt als in einem mageren.

Wegen der Eiweiss ersparenden Wirkung des Fettes kann, wie aus dem Obigen ersichtlich ist, ein Tier, welches einen Zusatz von Fett zur Nahrung erhält, seinen Eiweissbestand vermehren bei Fütterung mit einer Fleischmenge, welche an sich zur Erhaltung des Stickstoffgleichgewichtes unzureichend ist.

Wie die Fette haben auch die Kohlehydrate eine Eiweiss ersparende Wirkung. Bei Zusatz von Kohlehydraten zu der Nahrung kann der Fleischfresser nicht nur in Stickstoffgleichgewicht verharren, sondern es kann bei ihm dieselbe Fleischmenge, welche an und für sich unzureichend ist und ohne Kohlehydrate zu einem Verluste von Körpereiweiss führt, bei gleichzeitiger Aufnahme von Kohlehydraten einen Ansatz von Eiweiss erzeugen. Diese Verhältnisse sind aus der folgenden Zusammenstellung ersichtlich [2]).

Eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate.

Nahrung				Fleisch	
Fleisch	Fett	Zucker	Stärke	Umgesetzt	am Körper
500	250	—	—	558	— 58
500	—	300	—	466	+ 34
500	—	200	—	505	— 5
800	—	—	250	745	+ 55
800	200	—	—	773	+ 27
2000	—	—	200—300	1792	+ 208
2000	250	—	—	1883	+ 117

Die Ersparung von Eiweiss durch Kohlehydrate ist, wie die Zahlen zeigen, grösser als durch Fette. Nach VOIT betrug jene als Mittel 9 p. c. und diese

1) VOIT in HERMANNS Handb. **6**, S. 130.

2) VOIT, ebenda, S. 143.

7 p. c. des vorher ohne Zulage von stickstofffreien Stoffen gegebenen Eiweisses. Steigende Mengen Kohlehydrate in der Nahrung setzen auch nach VOIT mehr regelmässig und konstant als steigende Fettmengen den Eiweissumsatz herab.

Wegen dieser grösseren Eiweiss ersparenden Wirkung der Kohlehydrate setzen die Pflanzenfresser, die im allgemeinen reichliche Mengen Kohlehydrate aufnehmen, leicht Eiweiss an (VOIT).

Die grössere eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate im Verhältnis zu derjenigen der Fette kommt, wie LANDERGREN[1]) gezeigt hat, in noch höherem Grade zur Geltung bei stickstoffarmer Nahrung oder bei Stickstoffhunger, in welchem Falle die Kohlehydrate doppelt so stark eiweissersparend wie eine isodyname Fettmenge wirken können.

Die eiweissersparende Wirkung der Kohlehydrate und der Fette ist im allgemeinen bei einseitiger Zufuhr der einen oder anderen dieser zwei Gruppen von Nährstoffen studiert worden. Man könnte deshalb fragen, ob der zwischen Fetten und Kohlehydraten bei solcher Versuchsanordnung beobachtete Unterschied auch bei gleichzeitiger Zufuhr von Kohlehydraten und Fett in wechselnden Verhältnissen zum Vorschein kommt. Es liegt hierüber eine Versuchsreihe von TALLQUIST[2]) vor. In der einen Periode war die Zufuhr 16,27 g N, 44 g Fett und 466 g Kohlehydrate, in der zweiten 16,08 g N, 140 g Fett und 250 g Kohlehydrate bei fast derselben Kalorienzufuhr 2867, resp. 2873 Kal. In beiden Fällen wurde fast vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreicht und die Kohlehydrate ersparten nicht erheblich mehr Eiweiss als das Fett. Es ist deshalb wohl möglich, dass das Fett etwa dieselbe eiweissersparende Wirkung wie eine isodyname Menge von Kohlehydraten hat, wenn nur der Kohlehydratgehalt der Nahrung nicht unter ein bisher nicht bekanntes Minimum herabsinkt.

Fett- und Kohlehydrate als Eiweisssparer.

Diese Verhältnisse, wie überhaupt die grössere eiweisssparende Wirkung der Kohlehydrate soll nach LANDERGREN[3]) in naher Beziehung zu der Zuckerbildung im Tierkörper stehen. Der Tierkörper bedarf immer des Zuckers, und bei Mangel an Kohlehydraten in der Nahrung wird ein Teil des Eiweisses zur Zuckerbildung verbraucht. Dieser Teil kann durch Kohlehydrate, nicht aber durch Fett, aus welchem nach LANDERGREN Kohlehydrate nicht entstehen können, erspart werden. Hierin liegt nun auch nach ihm der wahrscheinliche Grund, warum die Fette bei alleiniger Zufuhr von solchen, nicht aber bei gleichzeitiger hinreichender Zufuhr von Kohlehydraten, eine bedeutend geringere eiweisssparende Wirkung als die letzteren entfalten. Die Fette können nämlich nicht den, behufs einer Zuckerbildung bei Kohlehydratmangel notwendigen Eiweisszerfall verhüten.

Fett und Kohlehydrate als Eiweisssparer.

Das Gesetz von dem Ansteigen des Eiweisszerfalles mit steigender Eiweisszufuhr kommt auch bei einer aus Eiweiss mit Fett und Kohlehydraten bestehenden Nahrung zur Geltung. Auch in diesem Falle ist der Körper bestrebt, seine

1) l. c., Inaug.-Diss. und Skand. Arch. f. Physiol. **14**.
2) Finska Läkaresällskapets handl. 1901; vergl. auch Arch. f. Hygiene **41**.
3) l. c., Inaug.-Diss.; vergl. auch Skand. Arch. f. Physiol. **14**.

Eiweisszersetzung der Zufuhr anzuschmiegen; und wenn der tägliche Kalorienbedarf durch die Nahrung vollständig gedeckt wird, kann der Organismus innerhalb weiter Grenzen mit verschiedenen Eiweissmengen in Stickstoffgleichgewicht sich setzen.

Die oberste Grenze der möglichen Eiweisszersetzung pro kg und Tag ist nur für den Fleischfresser ermittelt worden. Für den Menschen ist sie noch unbekannt, und ihre Bestimmung ist auch in praktischer Hinsicht von untergeordneter Bedeutung. Um so wichtiger ist es dagegen, die untere Grenze kennen zu lernen, und hierüber liegen mehrere, schon etwas ältere Untersuchungsreihen sowohl an Menschen wie an Hunden vor (HIRSCHFELD, KUMAGAWA, KLEMPERER, MUNK, ROSENHEIM[1]) u. a.). Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass die untere Grenze des Eiweissbedürfnisses beim Menschen für einen Zeitraum von einer Woche oder darunter bei mittlerem Körpergewicht bei etwa 30—40 g Eiweiss oder bei 0,4—0,6 g, pro kg berechnet, liegt. Als untere Grenze (Schwellenwert des Eiweissbedürfnisses) bezeichnete auch v. NOORDEN[2]) 0,6 g Eiweiss (resorbiertes Eiweiss) pro kg und Tag. Die obengenannten Zahlen gelten zwar nur für kürzere Versuchsreihen; aber es liegt auch eine Beobachtungsreihe von E. VOIT und CONSTANTINIDI[3]) über die Kost eines Vegetariers vor, in der auch längere Zeit der Eiweissbestand mit etwa 0,6 g Eiweiss pro kg, annähernd aber nicht ganz vollständig, aufrecht erhalten werden konnte.

Untere Grenze des Eiweissbedarfes.

Nach den unten zu besprechenden Normalzahlen VOITS für den Nahrungsbedarf des Menschen beträgt derselbe für einen mässig arbeitenden Mann von etwa 70 kg Körpergewicht bei gemischter Kost rund 40 Kalorien pro kg (Reinkalorien oder Nettokalorien, d. h. also der Verbrennungswert der resorbierten Nährstoffe). In den obigen Versuchen mit sehr eiweissarmer Nahrung war indessen der Kalorienbedarf bedeutend grösser, indem er in einigen Fällen 51 (KUMAGAWA) oder sogar 78,5 Kalorien (KLEMPERER) betrug. Es scheint also, als würde die obige, sehr niedrige Eiweisszufuhr erst bei grosser Verschwendung von stickstofffreien Nährstoffen möglich sein; aber dem gegenüber ist daran zu erinnern, dass bei dem von VOIT und CONSTANTINIDI untersuchten Vegetarier, der seit Jahren an einer sehr eiweissarmen und kohlehydratreichen Nahrung gewöhnt war, der Kalorienumsatz pro kg nur 43,7 betrug.

Kalorienbedarf bei eiweissarmer Nahrung.

In neuerer Zeit hat SIVÉN in Selbstversuchen gezeigt, dass der erwachsene menschliche Organismus wenigstens kürzere Zeit, ohne Vermehrung der Kalorienzufuhr in der Nahrung über die Norm hinaus, mit einer wesentlich niedrigeren Stickstoffzufuhr in Stickstoffgleichgewicht sich erhalten kann. Bei einer Kalorienzufuhr von 41—43 pro kg konnte er nämlich während 4 Tage bei einer Stickstoffzufuhr von 0,08 g pro kg im Stickstoffgleichgewicht bleiben. Von dem zugeführten Stickstoff war indessen ein Teil von nichteiweissartiger Natur,

Grenzwert des Eiweissbedarfes.

1) Vergl. Fussnote 2, S. 648; ferner MUNK, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1891 u. 1896; ROSENHEIM, ebenda 1891, PFLÜGERS Arch. 54.

2) Grundriss einer Methodik der Stoffwechseluntersuchungen, Berlin 1892, S. 8.

3) Zeitschr. f. Biologie 25.

und die Menge des wahren Eiweissstickstoffes war nur 0,045 g, entsprechend gegen 0,3 g Eiweiss pro kg Körpergewicht. Dass indessen dieser niedrige Wert, welcher übrigens nur für kürzere Zeit gilt, keine Allgemeingültigkeit haben kann, geht aus anderen Beobachtungen hervor. So hat CASPARI [1]), ebenfalls in einem Selbsversuche, bei viel grösserer Stickstoffzufuhr nicht ganz vollständiges Stickstoffgleichgewicht erreichen können. Das Eiweissminimum scheint auch bei verschiedenen Individuen ein verschiedenes zu sein.

In nächster Beziehung zu dem oben von einer aus Eiweiss und stickstofffreien Nährstoffen bestehenden Nahrung Gesagten steht die wichtige Frage von den Bedingungen für Fett- und Fleischmast im Körper. In dieser Hinsicht ist in erster Linie daran zu erinnern, dass alle Mast eine Überernährung voraussetzt, d. h. eine Zufuhr von Nährstoffen, die grösser als die in derselben Zeit stattfindende Zersetzung ist.

Fleischmast

Beim Fleischfresser kann bei ausschliesslicher Fleischfütterung eine Fleischmast stattfinden. Dieselbe ist im Verhältnis zu der zersetzten Eiweissmenge im allgemeinen nicht gross. Wie aus einem Versuche von PFLÜGER [2]) an einem Kater hervorgeht, kann sie aber unter günstigen Verhältnissen so weit gehen, dass das Körpergewicht verdoppelt wird. Beim Menschen und bei Pflanzenfressern dagegen kann der Kalorienbedarf nicht durch Eiweiss allein gedeckt werden, und es handelt sich also vor allem um die Bedingungen der Fleischmast bei gemischter Nahrung.

Fleischmast beim Fleischfresser.

Diese Bedingungen sind auch am Fleischfresser studiert worden, und hierbei ist, wie VOIT gezeigt hat, die Relation zwischen Eiweiss und Fett (bezw. Kohlehydraten) von grosser Bedeutung. Wird im Verhältnis zum Eiweiss der Nahrung viel Fett gegeben, wie bei mittleren Fleischmengen mit reichlichem Fettzusatz, so wird Stickstoffgleichgewicht nur langsam erreicht, und der pro Tag zwar nicht sehr grosse aber ziemlich konstante Fleischansatz kann im Laufe der Zeit zu einem bedeutenden Gesamtfleischansatz führen. Wird dagegen viel Fleisch neben verhältnismässig wenig Fett gegeben, so wird der Ansatz von Eiweiss unter Steigerung der Zerstörung von Tag zu Tag geringer, und in wenigen Tagen ist das Stickstoffgleichgewicht erreicht. Trotz dem pro Tag etwas grösseren Ansatze kann in diesem Falle der Gesamtfleischansatz weniger bedeutend werden. Als Beispiel mögen folgende Versuche von VOIT dienen.

	Nahrung				
Anzahl Versuchstage	Fleisch g	Fett g	Totalfleischansatz	Fleischansatz pro Tag	Stickstoffgleichgewicht
32	500	250	1792	56	nicht erreicht
7	1800	250	854	122	erreicht

Der absolut grösste Fleischansatz im Körper wurde in diesem Falle mit nur 500 g Fleisch und 250 g Fett erreicht, und selbst nach 32 Tagen war Stickstoffgleichgewicht noch nicht eingetreten. Bei Fütterung mit 1800 g Fleisch und 250 g Fett trat Stickstoffgleichgewicht dagegen schon nach sieben Tagen

1) SIVÉN, Skand. Arch. f. Physiol. **10** u. **11**; CASPARI, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1901.
2) PFLÜGERS Arch. **77**.

ein, und wenn dabei auch der Fleischansatz pro Tag grösser war, so wurde jedoch der absolute Fleischansatz nicht halb so gross, wie in dem vorigen Falle.

Über die Möglichkeit einer Fleischmast beim Menschen liegen unter v. NOORDENS Leitung ausgeführte Selbstversuche von KRUG vor. Bei reichlicher Nahrung (2590 Kal. = 44 Kal. pro kg) stand KRUG sechs Tage lang annähernd in Stickstoffgleichgewicht. Dann vermehrte er 15 Tage lang durch Zulage von Fett und Kohlehydrat die Nahrungszufuhr bis auf 4300 Kal. = 71 Kal. pro kg, und es wurden nun während dieser Zeit im ganzen 309 g Eiweiss, entsprechend 1455 g Muskelfleisch gespart. Von den im Überschuss zugeführten Kalorien wurden in diesem Falle nur 5 p. c. für Fleischmast und 95 p. c. für Fettmast verwendet. Auf der anderen Seite konnte aber BORNSTEIN [1]), ebenfalls in Selbstversuchen, ohne bedeutende Vermehrung der Kalorienzufuhr, nur durch einseitige Mehrzufuhr von Eiweiss (50 g Nutrose, = Kaseinnatrium, mit 7 g Stickstoff pro Tag) im Laufe von 14 Tagen eine Erhöhung des Eiweissbestandes um etwa 100 g Eiweiss, entsprechend 500 g Fleisch, bewirken. Inwieweit aber eine solche Stickstoff- oder Eiweissretention als wahre Fleischmast, d. h. als Neubildung von lebendem Gewebe zu deuten ist, steht noch dahin.

Fleischmast beim Menschen.

Zu noch besseren Resultaten bezüglich der Eiweissretention gelangte BORNSTEIN bei gleichzeitiger Muskelarbeit, denn in diesem Falle kam es zu einer Stickstoffretention, welche einem Fleischansatze von 800 g entsprach. Die Bedeutung der Arbeit für die sog. Eiweissmästung geht auch aus vielen anderen Beobachtungen hervor, und sie ist im Einklange mit der alltäglichen Erfahrung, dass man einen Menschen nicht durch Überernährung allein muskelstark machen kann. Es muss auch eine Arbeitshypertrophie hinzukommen.

Fleischmast und Arbeit.

Ausgiebige Fleischmast scheint überhaupt auf die Dauer beim erwachsenen Menschen schwer durch Überernährung allein zu erreichen sein. Sie ist nach v. NOORDEN in viel höherem Grade eine Funktion der spezifischen Wachstumsenergie der Zellen und der Zellenarbeit als des Nahrungsüberschusses. Darum sieht man auch nach v. NOORDEN „ausgiebige Fleischmast

1. bei jedem wachsenden Körper,

2. bei dem nicht mehr wachsenden, aber an erhöhte Arbeit sich gewöhnenden Körper,

Fleischmast

3. jedesmal, wenn durch vorausgegangene ungenügende Ernährung oder Krankheit der Fleischbestand des Körpers sich vermindert hatte und nunmehr reichlichere Nahrung den Ersatz ermöglicht.“ Der Fleischansatz ist in diesem Falle ein Ausdruck der Regenerationsenergie der Zellen.

Auch die Erfahrungen der Viehzüchter lauten dahin, dass bei den Schlachttieren eine Fleischmast durch Überernährung nicht gelingt oder jedenfalls nur

---

1) KRUG, Zit. nach v. NOORDEN, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, S. 120; BORNSTEIN, Berl. klin. Wochenschr. 1898 und PFLÜGERS Arch. 83.

unbedeutend ist. Für die Fleischmast[1]) sind in erster Linie die Individualität und die Rasse der Tiere von Bedeutung.

Infolge des oben (Kap. 10) von der Fettbildung im Tierkörper Gesagten muss das wesentlichste Bedingnis für eine Fettmast Überernährung mit stickstofffreien Nährstoffen sein. Die Grösse der Fettmästung wird hierbei durch den Überschuss der Kalorienzufuhr über den Verbrauch bestimmt. Wird ein grösserer Teil des Kalorienbedarfes durch Eiweiss gedeckt, so wird ein grösserer Teil der gleichzeitig gegebenen stickstofffreien Nährstoffe gespart, d. h. zur Fettmast verwendet, und umgekehrt. Da aber Eiweiss und Fett, den Kohlehydraten gegenüber, teuere Nahrungsmittel sind, so wird besonders die Zufuhr von grösseren Mengen Kohlehydraten von Bedeutung für die Fettmast. In der Ruhe wird im Körper weniger Stoff zersetzt als während der Arbeit. Körperruhe nebst einer passenden Kombination der drei Hauptgruppen organischer Nährstoffe sind deshalb auch wesentliche Bedingnisse für eine reichliche Fettmästung. Fettmast.

Wirkung einiger anderen Stoffe auf den Stoffwechsel. *Wasser.* Führt man dem Organismus eine, das Bedürfnis übersteigende Menge Wasser zu, so wird der Überschuss rasch und hauptsächlich mit dem Harne eliminiert. Die hierdurch vermehrte Harnausscheidung hat bei hungernden Tieren (VOIT, FORSTER), nicht aber in nennenswertem Grade bei Tieren, welche Nahrung aufnehmen (SEEGEN, SALKOWSKI und MUNK, MAYER, DUBELIR)[2]), eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge. Als Ursache dieser vermehrten Stickstoffausscheidung hat man eine durch die reichlichere Wasseraufnahme bedingte vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben angenommen. Eine andere, von VOIT vertretene Ansicht ist jedoch die, dass infolge der lebhafteren Säfteströmung nach der Aufnahme von grösseren Mengen Wasser eine Steigerung des Eiweissumsatzes stattfinden soll. Diese Erklärung betrachtet VOIT als die richtigere, obwohl er nicht leugnet, dass bei reichlicherer Wasserzufuhr eine vollständigere Ausspülung des Harnstoffes aus den Geweben stattfinden kann. Neuere Untersuchungen von R. NEUMANN[3]) sprechen dafür, dass die erhöhte Stickstoffausscheidung in der Tat auf eine vermehrte Auslaugung der Gewebe zurückzuführen ist. Wirkung des Wassers auf den Eiweissumsatz. Wasser und Eiweissumsatz.

Wasserentziehung ist (bei Tieren), wenn der Körper eine gewisse Wassermenge verloren hat, von einer Steigerung des Eiweisszerfalles begleitet (LANDAUER, STRAUB)[4]). Bezüglich der Wirkung des Wassers auf Fettbildung und Fettumsatz scheint die Ansicht ziemlich allgemein verbreitet zu sein, dass reich- Wasser.

1) Vergl. hierüber auch SVENSON, Zeitschr. f. klin. Med. **43**.

2) VOIT, Unters. über den Einfluss des Kochsalzes etc., München 1860; FORSTER, zitiert nach VOIT in HERMANNS Handb., S. 153; SEEGEN, Wien. Sitzungsber. **63**; SALKOWSKI und MUNK, VIRCHOWS Arch. **71**; MAYER, Zeitschr. f. klin. Med. **2**; DUBELIR, Zeitschr. f. Biologie **28**.

3) Arch. f. Hygiene **36**.

4) LANDAUER, MALYS Jahresber. **24**; STRAUB, Zeitschr. f. Biologie **37**.

liches Wassertrinken den Fettansatz im Körper begünstigt, während umgekehrt Aufnahme von nur wenig Wasser der Fettbildung entgegenwirken soll.

Salze. Über die Wirkung der Salze, wie z. B. des Kochsalzes und der Neutralsalze überhaupt, gehen die Angaben etwas auseinander, was wenigstens zum Teil daher rührt, dass man mit verschieden grossen Salzmengen gearbeitet hat. Neuere Untersuchungen von STRAUB und ROST[1]) haben nämlich gezeigt, dass die Wirkung der Salze in naher Beziehung zu ihrer wasserentziehenden Wirkung steht. Kleine Salzmengen, welche keine Diurese herbeiführen, wirken nicht auf den Stoffumsatz ein. Grössere Salzmengen dagegen, welche eine Diurese herbeiführen, welche durch Wasserzufuhr nicht kompensiert wird, haben einen gesteigerten Eiweissumsatz zur Folge. Wird aber die Diurese durch Wasserzufuhr kompensiert, so wird der Eiweissumsatz durch Salzzufuhr nicht gesteigert, sondern eher ein wenig herabgesetzt. Eine durch Salzzufuhr bewirkte, gesteigerte Stickstoffausscheidung kann durch darauffolgende Zufuhr von Wasser und vermehrte Diurese noch etwas vermehrt werden, und die Salzwirkung scheint also in naher Beziehung zu dem Wassermangel und der Wasserzufuhr zu stehen.

Wirkungen der Salze.

Alkohol. Die Frage, inwieweit der aus dem Darmkanale resorbierte Alkohol im Körper verbrannt wird oder denselben auf verschiedenen Wegen unverändert verlässt, ist Gegenstand streitiger Ansichten gewesen. Allem Anscheine nach wird jedoch die Hauptmasse des eingeführten Alkohols (95 p. c. und darüber) im Körper verbrannt (SUBBOTIN, THUDICHUM, BODLÄNDER, BENEDICENTI[2]). Da der Alkohol einen hohen Verbrennungswert (1 g = 7 Kal.) hat, so fragt es sich demnächst, ob er für andere Stoffe ersparend eintreten könne und ob er also als ein Nährstoff zu betrachten sei. Die zur Entscheidung dieser Frage angestellten älteren Untersuchungen hatten zu keinen eindeutigen und entscheidenden Resultaten geführt. Durch eingehendere Untersuchungen neuerer Forscher, unter denen in erster Linie ATWATER und BENEDIKT, ZUNTZ und GEPPERT, BJERRE, CLOPATT, NEUMANN, OFFER, ROSEMANN[3]) u. a. zu nennen sind, scheint es jedoch sichergestellt zu sein, dass der Alkohol beim Menschen nicht nur den Verbrauch von Fett und Kohlehydraten, sondern auch von Eiweiss herabsetzen kann, wenn er auch anfangs, infolge seiner giftigen Eigenschaften, die Eiweissumsetzung auf kurze Zeit steigert. Der Nährwert des Alkohols kann jedoch nur in gewissen Fällen von wesentlicher Bedeutung werden, indem nämlich grössere Mengen Alkohol auf einmal genommen oder kleinere bei mehr anhaltendem Gebrauche auf den Organismus schädlich wirken. Der Alkohol kann

Alkohol.

1) W. STRAUB, Zeitschr. f. Biologie **37** u. **38**; ROST, Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamte **18** (Literatur). Vergl. auch GRUBER, MALYS Jahresber. **30**, S. 612.

2) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1896, wo man die Literatur findet.

3) Bezüglich der hierher gehörenden Literatur kann auf die Arbeiten von O. NEUMANN, Arch. f. Hygiene **36** u. **41** und ROSEMANN, PFLÜGERS Arch. **86** u. **94** hingewiesen werden.

also eigentlich nur in Ausnahmefällen einen Wert als Nährstoff beanspruchen und er ist sonst bekanntlich nur ein Genussmittel.

Der *Kaffee* und der *Tee* üben keine sicher konstatierten Wirkungen auf den Stoffwechsel, und ihre Bedeutung liegt hauptsächlich in der Wirkung, welche sie auf das Nervensystem ausüben. Auf die Wirkung verschiedener Arzneimittel auf den Stoffwechsel kann hier nicht eingegangen werden.

V. Die Abhängigkeit des Stoffwechsels von anderen Verhältnissen.

Als Ausgangspunkt für das Studium des Stoffwechsels unter verschiedenen äusseren Bedingungen dient zweckmässig der schon oben besprochene sogenannte Nüchternwert, d. h. die Grösse des Stoffwechsels bei absoluter körperlicher Ruhe und Untätigkeit des Darmkanales. Die unter diesen Bedingungen stattfindende Zersetzung führt in erster Linie zur Erzeugung von Wärme und sie ist nur in untergeordnetem Grade durch die Arbeit des Zirkulations- und Respirationsapparates und die Tätigkeit der Drüsen bedingt. Nach einer Berechnung von Zuntz[1]) kommen von der ganzen Kaloriensumme des Nüchternwertes nur 10—20 p. c. auf die Zirkulations- und Respirationsarbeit zusammen.

Nüchternwert.

Die Grösse des Nüchternwertes hängt also in erster Linie von der zur Deckung der Wärmeverluste nötigen Wärmeproduktion ab, und diese letztere ist ihrerseits abhängig von dem Verhältnisse zwischen Körpergewicht und Körperoberfläche.

Körpergewicht und *Alter.* Je grösser die Körpermasse ist, um so grösser ist auch, ceteris paribus, der absolute Stoffverbrauch, während dagegen ein kleineres Individuum derselben Tierart zwar absolut weniger, aber relativ, d. h. auf die Einheit des Körpergewichtes bezogen, mehr Stoff zersetzt. Hierbei ist indessen zu beachten, dass die Relation zwischen Fleisch und Fett im Körper einen nicht zu verkennenden Einfluss ausübt. Die Grösse des Umsatzes richtet sich nämlich, wie man allgemein annimmt, wesentlich nach der Menge der tätigen Zellen, und ein sehr fettreiches Individuum zersetzt deshalb auch regelmässig pro kg weniger Stoff als ein mageres von demselben Körpergewichte. Nach Rubner[2]) ist indessen die Bedeutung der Grösse der Fleisch- oder Zellenmasse im Körper überschätzt worden. Bei seiner Untersuchung von zwei Knaben, von denen der eine fettsüchtig und der andere normal entwickelt war, und bei einem Vergleiche mit dem von Camerer für Knaben desselben Gewichtes gefundenen Nahrungsbedarfe, kam Rubner zu dem Resultate, dass der Kraftwechsel des fettsüchtigen Knaben mit dem eines nicht fettsüchtigen von gleichem Gewichte fast völlig übereinstimmte. Durch annähernde Schätzung der Fettmenge im Körper konnte Rubner ferner den aus dem Eiweissbestande zu

Bedeutung der Fleischmasse.

1) Zit. nach v. Noorden, Lehrbuch, S. 97.

2) Beiträge zur Ernährung im Knabenalter etc., Berlin (Hirschwald) 1902.

berechnenden Energieumsatz mit dem tatsächlich gefundenen vergleichen. Der Kalorienumsatz pro kg war bei dem Mageren 52 und bei dem Fetten 43,6 Kal., während man, wenn der Eiweissbestand allein massgebend wäre, für den Fetten einen Kalorienumsatz von nur 35 Kal. zu erwarten hätte. Man kann also keine geringere, sondern muss eher eine regere Wirksamkeit der Zellmasse bei dem Fetten annehmen. Nach RUBNER ist es auch nicht die Fleischmasse (Eiweissmasse) an sich, sondern ihre wechselnden, funktionellen Änderungen, welche die Zersetzungsgrösse bestimmen. Bei Weibern, welche meistens ein kleineres Körpergewicht und einen relativ grösseren Fettgehalt als die Männer haben, ist der Stoffumsatz im allgemeinen kleiner und er beträgt gewöhnlich $^4/_5$ von dem bei Männern.

Einfluss des Geschlechtes.

Inwieweit sonst das *Geschlecht* an und für sich einen besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel ausübt, bleibt noch näher zu untersuchen. TIGERSTEDT und SONDÉN[1]) fanden im jugendlichen Alter die Kohlensäureabgabe sowohl pro Kilo Körpergewicht wie pro Quadratmeter Körperoberfläche beträchtlich grösser bei männlichen als bei weiblichen Individuen etwa desselben Alters und desselben Körpergewichtes. Dieser Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern scheint sich allmählich zu verwischen, um endlich bei herannahendem Greisenalter ganz zu verschwinden[2]).

Einfluss der Körperoberfläche.

Der wesentlichste Grund, warum kleinere Tiere relativ, d. h. auf Körperkilo berechnet, mehr Stoff zersetzen als grössere, ist der, dass die kleineren Tiere im Verhältnis zu ihrer Körpermasse eine grössere Körperoberfläche haben. Infolge hiervon sind bei ihnen die Wärmeverluste grösser, was wiederum zu einer reichlicheren Wärmeproduktion, d. h. zu einem lebhafteren Stoffwechsel führt. Dies ist auch der wesentlichste Grund, warum jüngere Individuen derselben Art eine relativ grössere Zersetzung als ältere zeigen. Berechnet man die Wärmeproduktion und Kohlensäureausscheidung auf die Einheit der Körperoberfläche, so findet man dagegen, wie namentlich die Untersuchungen von RUBNER, RICHET u. a.[3]) gelehrt haben, dass sie bei verschieden schweren Individuen nur sehr wenig um einen bestimmten Mittelwert schwanken.

Oberflächengesetz.

Nach dem RUBNERschen Gesetze von dem Einflusse der Oberfläche, wie dieses Gesetz in neuerer Zeit von E. VOIT formuliert worden ist, richtet sich der Energiebedarf bei homoiothermen Tieren nach ihrer Oberflächenentwickelung, wenn Körperruhe, mittlere Umgebungstemperatur und relativ gleicher Eiweissbestand gegeben sind. Dieses Gesetz gilt nicht nur für erwachsene Menschen, sondern auch für Kinder und wachsende Individuen (RUBNER, OPPENHEIMER). Auch für solche ist nämlich die Oberfläche der wesentlich massgebende Faktor

1) Skand. Arch. f. Physiol. **6**.

2) Über den Stoffwechsel in seinen Beziehungen zu den Phasen des sexuellen Lebens und insbesondere unter dem Einflusse von Menstruation und Schwangerschaft liegen Untersuchungen von A. VER ECKE vor (Bull. acad. roy. de med. de Belgique 1897 u. 1901 und MALYS Jahresber. **30** u. **31**).

3) RUBNER, Zeitschr. f. Biologie **19** u. **21**; RICHET, Arch. de Physiol. (5) **2**.

für die Grösse des Energieumsatzes. Um dies zu beleuchten, mögen hier folgende, einer Arbeit von RUBNER[1]) entlehnte Zahlen für die pro 1 qm Oberfläche und 24 Stunden in Kalorien ausgedrückten Wärmemengen mitgeteilt werden.

Erwachsene, mittl. Kost, Ruhe	1189	Kal.
„ „ „ mittl. Arbeit	1399	„
Säugling, Muttermilch	1221	„
Kind, mittl. Kost	1447	„
Greise, Männer und Weiber	1099	„
Weiber	1004	„

Die von vielen Forschern gefundenen, bisweilen nicht sehr kleinen Schwankungen in den Kalorienwerten[2]) sprechen allerdings dafür, dass das Oberflächengesetz nicht allein massgebend für den Stoffumsatz bei ruhenden Tieren ist. Dass es aber das wichtigste, den Stoffwechsel bestimmende Moment ist, wird allgemein angenommen.

Der lebhaftere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen kommt bei Messung sowohl des Gaswechsels wie der Stickstoffausscheidung zum Ausdruck. Als Beispiel von dem Verhalten der Harnstoffausscheidung bei Kindern mögen folgende Zahlen von CAMERER[3]) dienen.

Einfluss des Alters auf die Harnstoffausscheidung.

Alter	Körpergewicht in kg	Harnstoff in g pro Tag	Harnstoff in g pro kg
1 1/2 Jahre	10,80	12,10	1,35
3 „	13,30	11,10	0,90
5 „	16,20	12,37	0,76
7 „	18,80	14,05	0,75
9 „	25,10	17,27	0,69
12 1/2 „	32,60	17,79	0,54
15 „	35,70	17,78	0,50

Bei Erwachsenen von etwa 70 kg Gewicht werden pro Tag etwa 30 bis 35 und pro kg gegen 0,5 g Harnstoff ausgeschieden. Erst gegen 15 Jahre ist also der Eiweisszerfall pro kg etwa derselbe wie bei Erwachsenen. Die Ursache des relativ grösseren Eiweissumsatzes bei jüngeren Individuen ist teils darin zu suchen, dass der Stoffumsatz im allgemeinen bei jüngeren Tieren lebhafter ist, und teils darin, dass die jüngeren Tiere im allgemeinen ärmer an Fett als die älteren sind.

Stoffwechsel und Wachstum.

Nach TIGERSTEDT und SONDÉN soll indessen der regere Stoffwechsel bei jüngeren Individuen auch zum Teil daher rühren, dass bei ihnen die Zersetzung an und für sich lebhafter als bei älteren Individuen ist. Namentlich soll die Zeit des Wachstums einen bedeutenden Einfluss auf die Grösse des Stoffwechsels (beim Menschen) ausüben, und zwar so, dass der letztere, selbst wenn er auf die Einheit der Körperoberfläche berechnet wird, bei jugendlichen Individuen grösser als bei älteren ist. Diese Ansicht ist von RUBNER lebhaft bestritten

1) RUBNER, Ernährung im Knabenalter, S. 45; E. VOIT, Zeitschr. f. Biologie **41**; OPPENHEIMER, ebenda **42**.

2) Vergl. MAGNUS LEVY, PFLÜGERS Arch. **55**; SLOWTZOFF (u. ZUNTZ) ebenda **95**.

3) Zeitschr. f. Biologie **16** u. **20**.

worden. Er leugnet allerdings nicht, dass zwischen jüngeren Individuen und Erwachsenen Unterschiede vorkommen, die als Abweichungen von dem obigen Gesetze gedeutet werden könnten; diese Unterschiede lassen sich aber nach RUBNER von Verschiedenheiten der Arbeitsleistung, der Ernährung und des Ernährungszustandes herleiten. MAGNUS-LEVY und FALK[1]) haben indessen Beobachtungen mitgeteilt, welche zu gunsten der Ansicht von SONDÉN und TIGERSTEDT sprechen.

Da der Stoffwechsel seinen untersten Stand bei absoluter Körperruhe und Untätigkeit des Darmkanales inne hält, so ist es offenbar, dass sowohl die Arbeit wie auch die Aufnahme von Nahrung auf die Grösse des Stoffwechsels mächtig einwirkende Faktoren sein müssen.

Ruhe und *Arbeit.* Bei der Arbeit wird eine grössere Menge von chemischer Energie in kinetische Energie umgesetzt, d. h. der Stoffwechsel wird infolge der Arbeit mehr oder weniger stark gesteigert.

Eiweissumsatz bei der Arbeit.

Auf die Stickstoffausscheidung übt die Arbeit, wie schon in einem vorigen Kapitel (11) näher auseinandergesetzt worden ist, nach der gegenwärtig allgemein herrschenden Ansicht an und für sich keinen nennenswerten Einfluss aus. Es ist allerdings wahr, dass man in mehreren Fällen eine gesteigerte Stickstoffausscheidung beobachtet hat; diese Steigerung scheint aber nicht in direkter Beziehung zu der Arbeit zu stehen, sondern in Nebenumständen ihren Grund zu haben. Man hat auch diese Beobachtungen in anderer Weise erklären zu können geglaubt. So kann z. B. die Arbeit, wenn sie mit heftiger Körperbewegung verbunden ist, leicht zur Dyspnoe führen, und diese letztere kann, wie FRÄNKEL[2]) gezeigt hat, wie jede Verringerung der Sauerstoffzufuhr eine Steigerung des Eiweisszerfalles und dadurch eine vermehrte Stickstoffausscheidung zur Folge haben. In anderen Versuchsreihen ist wiederum die Menge der Kohlehydrate und des Fettes in der Nahrung nicht völlig hinreichend gewesen; der Fettvorrat des Körpers hat infolge hiervon abgenommen und dementsprechend ist auch der Eiweisszerfall gesteigert worden. Endlich können auch andere Verhältnisse, wie die Aussentemperatur und die Witterung[3]), Durst und Wassertrinken, die Stickstoffausscheidung beeinflussen; an sich soll aber nach der gewöhnlichen Ansicht die Muskeltätigkeit kaum einen Einfluss auf den Eiweissumsatz ausüben.

Gaswechsel bei der Arbeit.

Dagegen übt die Arbeit einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Kohlensäureausscheidung und den Sauerstoffverbrauch aus. Diese Wirkung, welche zuerst von LAVOISIER beobachtet wurde, ist später von einer Menge von Forschern bestätigt worden. So sind z. B. von PETTENKOFER und VOIT[4]) an einem erwachsenen Manne Untersuchungen über den Umsatz sowohl der stickstoff-

1) TIGERSTEDT u. SONDÉN l. c.; RUBNER, Ernährung im Knabenalter; MAGNUS LEVY, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1899, Suppl.

2) VIRCHOWS Arch. 67 u. 71.

3) Vergl. ZUNTZ u. SCHUMBURG, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1895.

4) Zeitschr. f. Biologie 2.

haltigen wie der stickstofffreien Stoffe in der Ruhe und während der Arbeit, teils beim Hungern und teils bei gemischter Kost ausgeführt worden. Die Resultate sind in folgender Zusammenstellung enthalten.

		Verbrauch von				
		Eiweiss	Fett	Kohlehydraten	CO_2 ausgeschieden	O aufgenommen
Beim Hungern.	Ruhe	79	209	—	716	761
	Arbeit	75	380	—	1187	1071
Gemischte Kost.	Ruhe	137	72	352	912	831
	Arbeit	137	173	352	1209	980

Auf den Eiweisszerfall übte also in diesem Falle die Arbeit keinen Einfluss aus, während der Gaswechsel bedeutend gesteigert war.

Von ZUNTZ und seinen Schülern[1]) sind sehr wichtige Untersuchungen über die Grösse des Gaswechsels als Mass der Zersetzungen während und infolge der Arbeit ausgeführt worden. Diese Untersuchungen konstatieren nicht nur den mächtigen Einfluss der Muskelarbeit auf die Stoffzersetzung, sondern sie zeigen auch in sehr lehrreicher Weise die Beziehungen zwischen Grösse der Stoffzersetzung und nutzbarer Arbeit verschiedener Art. Auf diese wichtigen Untersuchungen, die vorwiegend physiologisches Interesse haben, kann indessen hier nur hingewiesen werden. Gaswechsel und Arbeit.

Die Wirkung der Muskelarbeit auf den Gaswechsel kommt nicht bei starker Arbeit allein zum Vorschein. Durch die Arbeiten von SPECK u. a. weiss man nämlich, dass sogar sehr kleine, anscheinend ganz unwesentliche Bewegungen die Kohlensäureproduktion derart steigern können, dass bei Nichtbeachtung derselben, wie in zahlreichen älteren Versuchen, sehr bedeutende Fehler sich einschleichen können. JOHANSSON[2]) hat ferner in Selbstversuchen gefunden, dass durch Herstellen einer möglichst vollständigen Muskelruhe der gewöhnliche Betrag der Kohlensäure (bei Ruhe in gewöhnlichem Sinne = 31,2 g pro 1 Stunde) um beinahe ein Drittel, d. h. auf rund 22 g pro 1 Stunde, herabgesetzt werden kann.

Die während einer Arbeitsperiode ausgeschiedene Kohlensäuremenge ist regelmässig grösser als die gleichzeitig aufgenommene Menge Sauerstoff, und dementsprechend hat man auch allgemein früher ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten infolge der Arbeit beobachtet. Dieses Ansteigen scheint jedoch nicht in einer besonderen Art der bei Muskelarbeit verlaufenden chemischen Prozesse begründet zu sein, denn es liegen mehrere Versuchsreihen von ZUNTZ und seinen Mitarbeitern, LEHMANN, KATZENSTEIN und HAGEMANN[3]) vor, in denen der

1) Man vergl. die Arbeiten von ZUNTZ u. LEHMANN, MALYS Jahresber. **19**; KATZENSTEIN, PFLÜGERS Arch. **49**; LOEWY, ebenda; ZUNTZ, ebenda **68** und besonders die grosse Arbeit: Untersuchungen über den Stoffwechsel des Pferdes bei Ruhe und Arbeit von ZUNTZ und HAGEMANN, Berlin 1898, wo man auch ein Literaturverzeichnis findet; ZUNTZ u. SLOWTZOFF, PFLÜGERS Arch. **95**; ZUNTZ, ebenda.

2) Nord. Med. Ark. Festband 1897; auch MALYS Jahresber. **27**; SPECK, Physiol. des menschl. Atmens, Leipzig 1892.

3) Vergl. Fussnote 1.

respiratorische Quotient trotz der Arbeit fast unverändert blieb. Nach LOEWY[1]) verlaufen die Verbrennungsprozesse im Tierkörper in derselben Weise bei Arbeit wie in der Ruhe, und ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten findet (abgesehen von vorübergehenden Änderungen der Atemmechanik) nach ihm nur bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln, wie bei anhaltender ermüdender oder kurzdauernder übermässiger Arbeit wie auch bei lokalem Sauerstoffmangel infolge übermässiger Arbeit gewisser Muskelgruppen statt. Das wechselnde Verhalten des respiratorischen Quotienten sucht KATZENSTEIN in der Weise zu erklären, dass bei der Arbeit zwei Arten von chemischen Prozessen nebeneinander verlaufen. Die einen bedingen die Arbeit, die mit Kohlensäureproduktion auch bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff verbunden ist, die anderen vermitteln die unter Sauerstoffaufnahme stattfindende Regeneration. Wenn diese zwei Hauptarten von chemischen Prozessen gleichen Schritt halten, kann der respiratorische Quotient während der Arbeit unverändert bleiben. Wird durch starke Arbeit die Zersetzung der Regeneration gegenüber vermehrt, so findet ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten statt. Wird dagegen eine mässige Arbeit solange fortgesetzt und in der Weise ausgeführt, dass Unregelmässigkeiten und Zufälligkeiten in der Zirkulation und Respiration ausgeschlossen sind oder ohne Bedeutung werden, so kann dementsprechend auch der respiratorische Quotient während der Arbeit derselbe wie in der Ruhe verbleiben. Seine Grösse wird dabei in erster Linie von dem zur Verfügung stehenden Nährmateriale bestimmt (ZUNTZ und seine Schüler).

Respirationsquotient und Arbeit.

Die Annahme von LOEWY und ZUNTZ, dass ein Ansteigen des respiratorischen Quotienten während der Arbeit durch ungenügende Sauerstoffzufuhr zu den Muskeln zu erklären sei, ist von LAULANIÉ[2]) als unrichtig bezeichnet worden. Er hat nämlich umgekehrt ein Absinken des Quotienten während anhaltender angestrengter Arbeit beobachtet, was mit der obigen Annahme schwer zu vereinbaren ist. Nach LAULANIÉ, welcher den Zucker als Quelle der Muskelkraft betrachtet, rührt ein Ansteigen des Quotienten von einer gesteigerten Verbrennung des Zuckers her. Das Absinken desselben erklärt er durch eine gleichzeitig stattfindende, mit einer gesteigerten Sauerstoffaufnahme verbundene Neubildung von Zucker aus Fett.

Respirationsquotient und Arbeit.

Beim *Schlafe* nimmt der Stoffumsatz dem Wachen gegenüber bedeutend ab, und der wesentlichste Grund hierzu ist die Muskelruhe während des Schlafes. Die Untersuchungen von RUBNER an einem Hunde und von JOHANSSON[3]) am Menschen lehren nämlich, dass, wenn nur die Muskelarbeit ausgeschlossen wird, die Zersetzung im Wachen nicht grösser als im Schlafe ist.

Wirkung des Schlafes.

Die Einwirkung des *Lichtes* steht auch in naher Beziehung zu der Frage von der Wirkung der Muskelarbeit. Dass der Stoffwechsel unter dem Einflusse des Lichtes gesteigert wird, scheint sicher zu sein. Die meisten Forscher leiten, wie SPECK, LOEB und EWALD[4]), diese Steigerung von durch das Licht bedingten

---

1) PFLÜGERS Arch. 49.

2) Arch. de Physiol. (5) 8, S. 572.

3) RUBNER, LUDWIG-Festschrift 1887; LOEWY, Berl. klin. Wochenschr. 1891, S. 434; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. 8.

4) SPECK l. c. (Literaturangaben); LOEB, PFLÜGERS Arch. 42; EWALD, Journ. of Physiol. 13.

Bewegungen oder einem gesteigerten Muskeltonus her. FUBINI und BENEDICENTI[1]) nehmen dagegen auf Grund ihrer Untersuchungen an winterschlafenden Tieren eine Steigerung des Stoffwechsels durch das Licht, unabhängig von den Bewegungen, an. Einwirkung des Lichtes.

Geistige Arbeit scheint keinen, durch unsere jetzigen Hilfsmittel sicher zu konstatierenden besonderen Einfluss auf den Stoffwechsel auszuüben.

Wirkung der *Aussentemperatur*. Bei den Kaltblütern nimmt die Kohlensäureproduktion mit der Umgebungstemperatur zu, resp. ab. Bei Warmblütern ist das Verhalten dagegen ein anderes. Untersuchungen von LUDWIG und SANDERS-EZN, PFLÜGER und seinen Schülern, von Herzog CARL THEODOR in Bayern u. a.[2]) sprechen nämlich dafür, dass bei Warmblütern Änderungen in der Aussentemperatur einen verschiedenen Erfolg haben, je nachdem die Eigenwärme des Tieres dabei die nämliche bleibt oder sich ändert. Sinkt die Eigentemperatur, so sinkt auch die Kohlensäureausscheidung; steigt dagegen jene, so steigt auch diese. Bleibt die Aussentemperatur dagegen unverändert, so steigt die Kohlensäureausscheidung mit niederer und nimmt dagegen mit höherer Aussentemperatur ab. Die Angaben über diesen Gegenstand sind indessen etwas streitig, und man hat auch Fälle beobachtet, wo bei Warmblütern der Stoffwechsel bei Abkühlung und sinkender Eigentemperatur stieg, bei Erwärmung und erhöhter Eigenwärme dagegen gesunken ist (KRARUP)[3]). Wirkung einer verschiedenen Aussentemperatur.

Die durch Erniedrigung der Aussentemperatur hervorgerufene Steigerung des Stoffwechsels erklärt man gewöhnlich mit PFLÜGER und ZUNTZ durch die Annahme, dass die niedere Temperatur durch Reizung der sensiblen Hautnerven reflektorisch einen gesteigerten Umsatz in den Muskeln mit einer vermehrten, die Körpertemperatur regulierenden Wärmeproduktion erzeugte, während es bei höherer Aussentemperatur umgekehrt sich verhielt. Die Tierversuche sind indessen nicht direkt auf die Verhältnisse beim Menschen übertragbar, und die von SPECK, LOEWY und von JOHANSSON[4]) an Menschen ausgeführten Bestimmungen sowohl der Sauerstoffaufnahme wie der Kohlensäureausscheidung zeigen, dass die Kälte beim Menschen keine wesentliche Steigerung des Stoffwechsels erzeugt. Der Kältereiz kann zwar reflektorisch ein forciertes Atmen mit dessen Wirkungen auf den Gaswechsel herbeiführen, und ferner können schwache reflektorische Muskelbewegungen wie Zittern, Schaudern u. a. eine unerhebliche Vermehrung der Kohlensäureausscheidung erzeugen; bei völliger Muskelschlaffheit scheint aber die Kälte keine gesteigerte Sauerstoffaufnahme, resp. keinen gesteigerten Stoffwechsel zu bedingen. Die Untersuchungen von EYKMAN[5]) Wirkung der Aussentemperatur.

1) Zit. nach MALYS Jahresber. **22**, S. 395.

2) Die hierher gehörige Literatur findet man bei VOIT in HERMANNS Handb. **6** und auch bei SPECK l. c.

3) J. C. KRARUP, Den omgifvende temperaturs indflydelse etc., Inaug.-Diss., Kjöbenhavn 1902. Vergl. über diesen Gegenstand auch FALLOISE, MALYS Jahresber. **31**; PREDTESCHENSKY, ebenda; RUBNER, Arch. f. Hygiene **38**.

4) SPECK l. c.; LOEWY, PFLÜGERS Arch. **46**; JOHANSSON, Skand. Arch. f. Physiol. **7**.

5) VIRCHOWS Arch. **133** und PFLÜGERS Arch. **64**.

an Tropenbewohnern sprechen ebenfalls dafür, dass beim Menschen keine in Betracht kommende Wärmeregulation stattfindet.

Durch *Nahrungsaufnahme* wird der Stoffwechsel erhöht, und ZUNTZ[1]) hat berechnet, dass beim Menschen nach einer mittelstarken Mahlzeit der Sauerstoffverbrauch etwa sechs Stunden lang um durchschnittlich 15 % über den Ruhewert sich erhebt. Diese Steigerung des Stoffwechsels wird wohl, wie man allgemein annimmt, zum grossen Teil durch die nach der Nahrungsaufnahme gesteigerte Arbeit des Verdauungsapparates bedingt, eine Annahme, welche dadurch gestützt wird, dass nach RJASANTZEFF die Stickstoffausscheidung der Intensität der Verdauungsarbeit proportional geht. Hierzu kommt aber ferner, wie aus den Arbeiten von MAGNUS-LEVY, KORAEN und JOHANSSON[1]) hervorgeht, dass das Eiweiss und in geringerem Grade auch die Kohlehydrate schon an und für sich den Stoffwechsel etwas steigern, was dagegen für die Fette nicht der Fall zu sein scheint.

Wirkung der Nahrungsaufnahme.

VI. Der Bedarf des Menschen an Nahrung unter verschiedenen Verhältnissen.

Die Grösse des täglichen Bedarfes des Menschen an organischen Nahrungsmitteln hat man auf verschiedene Weise zu bestimmen versucht. Einige Forscher haben für eine grosse Anzahl gleichmässig ernährter Individuen, Soldaten, Schiffsvolk, Arbeiter u. a., den täglichen Verbrauch von Nahrungsmitteln berechnet und daraus das Mittel der pro Kopf entfallenden Nährstoffmengen gezogen. Andere haben aus der Menge des Kohlenstoffs und des Stickstoffs in den Exkreten oder aus dem Kraftwechsel der Versuchsperson den täglichen Bedarf an Nahrungsmitteln berechnet. Andere wiederum haben die Menge der Nährstoffe in einem Kostmass berechnet, mit welchem für einen oder für mehrere Tage die fraglichen Individuen im Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausgabe des Kohlenstoffs und Stickstoffs sich befanden. Endlich haben andere die von Personen verschiedener Gewerbe und Beschäftigungen täglich nach Belieben verzehrten Speisemengen, bei welchen sie sich wohl befanden und vollkommen arbeitstüchtig waren, während mehrerer Tage festgestellt und deren Gehalt an organischen Nährstoffen bestimmt.

Methoden zur Bestimmung des täglichen Nahrungsbedürfnisses.

Unter diesen Methoden sind einige nicht ganz vorwurfsfrei und andere noch nicht in genügend grossem Massstabe zur Anwendung gekommen. Trotzdem bieten die bisher gesammelten Erfahrungen, teils wegen der grossen Anzahl derselben und teils weil die Methoden zum Teil einander kontrollieren und komplettieren, in vielen Fällen, wenn es um die Feststellung der Kostration verschiedener Klassen von Menschen und dergleichen Fragen sich handelt, gute Anhaltspunkte dar.

Wert der Methoden.

[1]) ZUNTZ u. LEVY, Beitr. zur Kenntnis d. Verdaulichkeit etc. des Brotes; ebenda **49**; MAGNUS LEVY, ebenda **55**; KORAEN, Skand. Arch. f. Physiol. **11**; JOHANSSON u. KORAEN, ebenda **13**.

Rechnet man die Menge der täglich aufgenommenen Nährstoffe in die Anzahl Kalorien um, welche sie bei der physiologischen Verbrennung liefern, so erhält man einen Einblick in die Summe von chemischer Energie, welche unter verschiedenen Verhältnissen dem Körper zugeführt wird. Hierbei darf man jedoch nicht übersehen, dass die Nahrung nie ganz vollständig resorbiert wird und dass stets unverdaute oder nicht resorbierte Reste derselben mit den Darmausleerungen den Körper verlassen. Die Bruttozahlen der aus der aufgenommenen Nahrung zu berechnenden Kalorien müssen deshalb auch nach RUBNER um mindestens etwa 8 % vermindert werden. Diese Zahl gilt wenigstens, wenn der Mensch, was gewöhnlichenfalls zutrifft, bei gemischter Kost etwa 60 p. c. des Eiweisses aus animalischen und etwa 40 p. c. aus vegetabilischen Nahrungsmitteln aufnimmt. Bei mehr einseitig vegetabilischer Nahrung, namentlich wenn diese reich an schwerverdaulicher Zellulose ist, muss man eine wesentlich grössere Menge in Abzug bringen. **Unvollständige Resorption der Nährstoffe.**

Die folgende tabellarische Zusammenstellung enthält einige Beispiele von den Nahrungsmengen, welche von Menschen aus verschiedenen Volksklassen wie unter verschiedenen Verhältnissen aufgenommen werden. In der letzten Kolonne findet man auch die mit oben angedeuteter Korrektion in Kalorien berechnete Energie, welche den fraglichen Nahrungsmengen entspricht. Die Kalorien sind also Nettozahlen, während die Zahlen für die Nährstoffe Bruttozahlen sind.

Kostmass verschiedener Menschen.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate.	Kalorien	
Soldat im Frieden	119	40	529	2784	(PLAYFAIR) [1].
,, , leichter Dienst . .	117	35	447	2424	(HILDESHEIM).
,, , im Felde	146	46	504	2852	,,
Arbeiter	130	40	550	2903	(MOLESCHOTT).
,, , in Ruhe	137	72	352	2458	(PETTENKOFER und VOIT).
Schreiner (40 J.)	131	68	494	2835	(FORSTER) [2].
Junger Arzt	127	89	362	2602	,,
,, ,, ...	134	102	292	2476	,,
Arbeiter, Dienstmann (36 J.)	133	95	422	2902	,,
Englischer Schmied . . .	176	71	666	3780	(PLAYFAIR).
,, Preisfechter . .	288	88	93	2189	,,
Bayerischer Waldarbeiter .	135	208	876	5589	(LIEBIG).
Arbeiter in Schlesien . . .	80	16	552	2518	(MEINERT) [3].
Näherinnen in London . .	54	29	292	1688	(PLAYFAIR).
Schwedische Arbeiter . . .	134	79	485	3019	(HULTGREN und LANDERGREN) [4].
Studenten (Japan)	83	14	622	2779	(EIJKMAN) [5].
Ladendiener (Japan) . . .	55	6	394	1744	(TAWARA) [5].

Es ist einleuchtend, dass Personen von wesentlich verschiedenem Körpergewicht, welche unter ungleichen äusseren Verhältnissen leben, einen wesentlich

1) Hinsichtlich der in dieser Tabelle zitierten älteren Arbeiten kann auf VOIT in HERMANNS Handbuch, S. 519 hingewiesen werden.

2) Ebenda und Zeitschr. f. Biologie **9**.

3) Armee- und Volksernährung, Berlin 1880.

4) Untersuchung über die Ernährung schwedischer Arbeiter bei frei gewählter Kost, Stockholm 1891.

5) Zit. nach KELLNER u. MORI in Zeitschr. f. Biologie **25**.

verschiedenen Bedarf an Nahrungsmitteln haben müssen. Es ist also zu erwarten, was auch durch die Tabelle bestätigt wird, dass nicht nur die absolute Menge der aufgenommenen Nahrungsmittel, sondern auch das relative Mengenverhältnis der verschiedenen organischen Nährstoffe bei verschiedenen Menschen recht bedeutende Schwankungen zeigen werden. Allgemein gültige Zahlen für das tägliche Nahrungsbedürfnis des Menschen lassen sich also nicht angeben. Für bestimmte Kategorien von Menschen, wie für Arbeiter, Soldaten usw., lassen sich dagegen Zahlen aufstellen, welche für die Berechnung der täglichen Kostration sich einigermassen verwerten lassen.

Nahrungsbedürfnis.

Auf Grundlage seiner Untersuchungen und einer sehr reichen Erfahrung hat VOIT mittlere Zahlenwerte für das tägliche Kostmass des Erwachsenen aufgestellt. Als solches berechnet er

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
für Männer	118 g	56 g	500 g	2810

wozu jedoch zu bemerken ist, dass diese Angaben auf einen Mann von 70 bis 75 kg Körpergewicht, welcher 10 Stunden täglich mit nicht zu anstrengender Arbeit beschäftigt ist, sich beziehen.

Das Nahrungsbedürfnis mässig arbeitender Frauen dürfte auf etwa $^4/_5$ von dem des arbeitenden Mannes zu veranschlagen sein, und man kann also als tägliches Kostmass bei mässiger Arbeit fordern

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
für Frauen	94 g	45 g	400 g	2240

Das Verhältnis des Fettes zu den Kohlenhydraten ist hier wie 1 : 8—9. Ein solches Verhältnis kommt auch oft in der Nahrung der ärmeren Volksklassen, welche hauptsächlich von den wohlfeilen aber voluminösen vegetabilischen Nahrungsmitteln leben, vor, während das Verhältnis in der Nahrung der Wohlhabenderen meistens 1 : 3—4 sein dürfte. Es wäre gewiss auch wünschenswert, wenn in den obigen Kostrationen die Menge des Fettes auf Kosten der Kohlehydrate vermehrt werden könnte; eine solche Abänderung lässt sich aber infolge des hohen Preises des Fettes leider nicht immer durchführen.

Nahrungsbedürfnis.

Bei Beurteilung der obigen Zahlen des täglichen Kostmasses darf man übrigens nicht übersehen, dass die Zahlen für die verschiedenen Nährstoffe Bruttozahlen sind. Sie repräsentieren folglich die Menge von Nährstoffen, welche aufgenommen werden muss, und nicht diejenige, welche tatsächlich zur Resorption gelangt. Die Zahlen für die Kalorien sind dagegen Nettozahlen.

Die verschiedenen Nahrungsmittel werden bekanntlich nicht gleich vollständig verdaut und resorbiert, und in vielen Fällen wird die vegetabilische Nahrung weniger vollständig ausgenutzt als die animalische. Dies gilt besonders von dem Eiweiss. Wenn also VOIT, wie oben erwähnt, den täglichen Eiweissbedarf eines Arbeiters zu 118 g berechnet, so geht er dabei von der Voraussetzung aus, dass die Kost eine gemischte, animalische und vegetabilische ist, und ferner, dass von den obigen 118 g Eiweiss etwa 105 g tatsächlich resorbiert

Menge des resorbierten Eiweisses.

werden. Mit dieser letztgenannten Zahl stimmen auch — wenn das ungleiche Körpergewicht der verschiedenen Versuchspersonen genügend berücksichtigt wird — die Zahlen gut überein, welche PFLÜGER und seine Schüler BOHLAND und BLEIBTREU[1]) für die Grösse des Eiweissumsatzes bei Männern bei hinreichender, frei gewählter Kost fanden.

In dem Masse, wie man eine mehr einseitig vegetabilische Nahrung aufnimmt, wird auch regelmässig der Gehalt derselben an Eiweiss kleiner. Die einseitig vegetabilische Kost einiger Völker — wie der Japaner — und der sog. Vegetarier ist deshalb auch schon an sich ein Beweis dafür, dass der Mensch, wenn er überhaupt eine genügende Menge Nahrung erhält, unter Umständen mit bedeutend kleineren Eiweissmengen als den von VOIT vorgeschlagenen auskommen kann. Dass bei genügend reichlicher Zufuhr von stickstofffreien Nährstoffen fast vollständiges oder sogar vollständiges Stickstoffgleichgewicht mit verhältnismässig sehr kleinen Eiweissmengen erreicht werden kann, geht ausserdem aus den oben besprochenen Untersuchungen von HIRSCHFELD, KUMAGAWA und KLEMPERER, SIVÉN u. a. (vergl. S. 658) hervor.

Wenn man sich vergegenwärtigt, dass die Nahrung verschiedener Völker eine sehr verschiedenartige ist, und dass der Mensch also, den äusseren Lebensbedingungen und dem Einflusse des Klimas gemäss, in verschiedenen Ländern eine wesentlich verschiedene Nahrung aufnimmt, so ist es wohl eigentlich nicht auffallend, wenn der an gemischte Kost gewöhnte Mensch einige Zeit mit einer eiweissarmen Kost auskommen kann. An der Fähigkeit des Menschen, einer verschiedenartig zusammengesetzten Nahrung sich anzupassen, wenn die letztere nur nicht zu schwerverdaulich und überhaupt zureichend ist, hat wohl niemand gezweifelt; aber ebensowenig kann man bestreiten, dass ein Mensch auch während längerer Zeit mit einer kleineren Eiweissmenge als der von VOIT geforderten, 118 g, auskommen kann. So hat O. NEUMANN[2]) in Selbstversuchen während 746 Tage in 3 Versuchsreihen sein Kostmass zu 74,2 g Eiweiss, 117 g Fett und 213 g Kohlehydrate (= 2367 Bruttokalorien, auf 70 kg bei gewöhnlicher Laboratoriumsarbeit berechnet) festgestellt. Diese Zahlen können jedoch selbstverständlich nicht auf den 70 kg schweren Arbeiter VOITS, welcher eine Arbeit, die schwerer als die eines Schneiders und leichter als die eines Schmiedes ist, also z. B. die Arbeit eines Maurers, Zimmermanns oder Tischlers ausführt, übergetragen werden. Die bisher gemachten Beobachtungen über einen niedrigeren Eiweissbedarf enthalten auch keinen genügenden Grund, die von VOIT aufgestellten Zahlen wesentlich zu ändern. Wenn nämlich der Mensch auch mit einer niedrigeren Eiweissmenge als der von VOIT berechneten sich begnügen kann, so folgt daraus nicht, dass eine solche Nahrung auch die zweckmässigste ist.

Eiweissbedarf.

Die Zahlen VOITS sind übrigens nur für bestimmte Fälle oder bestimmte

1) BOHLAND, PFLÜGERS Arch. 36; BLEIBTREU, ebenda 38.
2) Arch. f. Hygiene 45.

Kategorien von Menschen aufgestellt. Dass für andere Fälle andere Zahlen massgebend sein müssen, wird von niemandem geleugnet, und es ist offenbar, dass das von VOIT, wohl zunächst mit Rücksicht auf die in Mitteleuropa obwaltenden Verhältnisse, für den Arbeiter geforderte tägliche Kostmass in anderen Ländern gewisse Abänderungen erfahren muss. So haben die zahlreichen Zusammenstellungen (von ATWATER u. a.[1]) der Kostsätze verschiedener Familien in Amerika die Zahlen 97—113 g Eiweiss für einen Mann ergeben, und es haben ferner die sehr sorgfältigen Untersuchungen von HULTGREN und LANDERGREN gezeigt, dass die Arbeiter Schwedens bei mässiger Arbeit und einem mittleren Körpergewicht von 70,3 kg bei frei gewählter Kost täglich rund 134 g Eiweiss, 79 g Fett und 522 g Kohlehydrate aufnehmen. Die hier, bei frei gewählter Kost aufgenommene Eiweissmenge ist also höher als die von VOIT geforderte. Auf der anderen Seite hat LAPICQUE[2]) für die Abyssinier 67 und für Malaien 81 g Eiweiss (pro 70 kg Körpergewicht), also wesentlich niedrigere Werte gefunden.

Verschiedene Kostsätze.

Vergleicht man die Zahlen der Zusammenstellung (S. 671) mit den von VOIT für das tägliche Kostmass Arbeitender vorgeschlagenen Normalmittelzahlen, so hat es wohl in erster Hand den Anschein, als würde die aufgenommene Nahrung in gewissen Fällen den täglichen Bedarf bedeutend übersteigen, während sie in anderen Fällen dagegen, wie z. B. für die Näherinnen in London, ganz unzureichend sein würde. Einen bestimmten sicheren Schluss in dieser Richtung kann man indessen nicht ziehen, wenn man nicht sowohl das Körpergewicht, wie die von den fraglichen Personen geforderten Leistungen und die übrigen Lebensverhältnisse kennt. Es ist freilich wahr, dass das Nahrungsbedürfnis dem Körpergewichte nicht direkt proportional ist, denn ein kleinerer Körper setzt relativ mehr Substanz als ein grösserer um, und es kann auch ein verschiedener Fettgehalt Verschiedenheiten bedingen; aber es setzt jedoch ein grösserer Körper, welcher eine grössere Masse zu unterhalten hat, eine absolut grössere Stoffmenge als ein kleinerer um, und bei Beurteilung des Nahrungsbedürfnisses muss man deshalb auch stets der Grösse des Körpergewichtes Rechnung tragen. Nach dem von VOIT für einen Arbeiter vorgeschlagenen Kostmasse kommen, bei einem Körpergewicht von 70 kg, auf je 1 kg rund 40 Kalorien. EKHOLM[3]) berechnete auf Grund seiner Versuche für einen mit Lesen und Schreiben beschäftigten Mann von 70 kg Gewicht 2450 Netto- und 2700 Bruttokalorien, also bezw. 35 und 38,6 Kalorien. Bei einem in gewöhnlichem Sinne ruhenden Menschen wird auch im allgemeinen der Nahrungsbedarf zu rund 30 Kalorien auf je 1 kg berechnet. Als Minimalwerte für den Stoffwechsel im Schlafe und bei möglichst

Körpergewicht und Nahrungsbedürfnis.

1) ATWATER, Report of the Storrs agric. exp. Station Conn. 1891—1895 und 1896; ferner Nutritions investig at the University of Tennesse 1896 und 97; U. S. Depart of Agriculture Bull. 53, 1898. Vergl. ferner ATWATER and BRYANT, ebenda Bull. **75**; JAFFA, ebenda **84**; GRINDLEY, SAMMIS u. a., ebenda **91**.

2) HULTGREN u. LANDERGREN l. c.; LAPICQUE, Arch. de Physiol. (5) **6**.

3) Skand. Arch. f. Physiol. **11**.

vollständiger Ruhe haben SONDÉN, TIGERSTEDT und JOHANSSON[1]) 24—25 Kalorien gefunden.

Wie oben mehrfach erwähnt wurde, muss das Nahrungsbedürfnis bei verschiedenen Körperzuständen ein verschiedenes sein. Von solchen Zuständen sind es besonders zwei, welche von grösserer praktischer Bedeutung sind, nämlich Ruhe und Arbeit.

In einem vorigen Kapitel, in welchem die Muskelarbeit besprochen wurde, haben wir gesehen, dass alle Nährstoffe annähernd gleich befähigt sind, dem Muskel als Arbeitsmaterial zu dienen, und dass der Muskel, wie es scheint, denjenigen Nährstoff bevorzugt, welcher ihm in grösster Menge zur Verfügung steht. Als eine natürliche Folgerung hieraus ist zu erwarten, dass die Muskelarbeit zwar eine vermehrte Zufuhr von Nährstoffen überhaupt, aber keine wesentliche Änderung in der Relation derselben, der Ruhe gegenüber, erfordern wird. Ruhe und Arbeit.

Einer solchen Voraussetzung widerspricht anscheinend die allgemein bekannte Tatsache, dass angestrengt arbeitende Individuen — Menschen wie Tiere — einer grösseren Menge Eiweiss in der Nahrung als weniger stark arbeitende bedürfen. Dieser Widerspruch ist indessen nur scheinbar und er rührt, wie VOIT gezeigt hat, daher, dass angestrengt arbeitende Individuen regelmässig eine stärker entwickelte Muskulatur, eine grössere Fleischmasse zu unterhalten haben. Aus diesem Grunde muss ein kräftiger Körperarbeiter mit der Nahrung eine grössere Eiweissmenge als eine weniger angestrengt arbeitende Person aufnehmen. Hierzu kommt noch, dass die eiweissreiche Kost oft eine konzentrierte, wenig voluminöse ist, und ferner, dass es in vielen Fällen von Trainierung auch darauf ankommt, eine möglichst wenig fettbildende Kost zu wählen. Eiweissbedarf Arbeitender.

Vergleicht man den Nahrungsbedarf in Arbeit und Ruhe, wie er aus anderen, leichter zu kontrollierenden Erfahrungen hervorgeht, so findet man auch im allgemeinen die obige Folgerung bestätigt. Ein Beispiel hierfür liefert die Verpflegung der Soldaten im Frieden und im Felde. Um dieselbe zu beleuchten, werden hier folgende, aus den Detailangaben für mehrere Länder[2]) berechnete Mittelzahlen angeführt.

Kostmass der Soldaten.

	A. Friedensportion.			B. Kriegsportion.		
	Eiweiss	Fett	Kohleh.	Eiweiss	Fett	Kohleh.
Minimum	108	22	504	126	38	484
Maximum	165	97	731	197	95	688
Mittel	130	40	551	146	59	557

Aus den obigen Mittelzahlen erhält man also folgende Zahlen für die tägliche Kostration

1) SONDÉN u. TIGERSTEDT, Skand. Arch. f. Physiol. 6; JOHANSSON, ebenda 7; TIGERSTEDT, Nord. Med. Arkiv. Festband 1897.

2) Deutschland, Österreich, Schweiz, Frankreich, Italien, Russland und die Vereinigten Staaten Nordamerikas. Ob diese Zahlen durch in der letzten Zeit eingeführte Veränderungen in den verschiedenen Ländern vielleicht etwas abgeändert werden müssen, hat Verf. sich nicht bekannt.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Im Frieden	130	40	551	2900
„ Kriege	146	59	557	3250

Rechnet man das Fett in die äquivalente Menge Stärke um, so wird die Relation des Eiweisses zu den stickstofffreien Nährstoffen

Kostmass der Soldaten.

Im Frieden = 1 : 4,97
„ Kriege = 1 : 4,79.

Die Relation ist also in beiden Fällen fast dieselbe. Zu einem ähnlichen Resultate kommt man, wenn man von den Zahlen VOITS für die Soldaten bei *a* Manöver (starke Arbeit) und *b* im Kriege (angestrengte Arbeit) ausgeht

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
a	135	80	500	3013
b	145	100	500	3218

Die Relation ist hier, wenn das Fett in Stärke umgerechnet wird, in beiden Fällen dieselbe oder gleich 1 : 5.

Berechnet man den Bruchteil der ganzen Kalorienzufuhr, welcher auf jede Gruppe der Nährstoffe fällt, so findet man, dass es kommen davon auf das Eiweiss sowohl in der Ruhe wie bei mässiger und angestrengter Arbeit 16—19 p. c. Für das Fett und die Kohlehydrate sind die Schwankungen grösser; die Hauptmenge der Kalorien kommt aber regelmässig auf die Kohlehydrate. Von den Gesamtkalorien kommen nämlich 16—30 p. c. auf das Fett und 50—67 p. c. auf die Kohlehydrate.

Verteilung der Kalorien.

Wie bedeutend der Nahrungsbedarf für Arbeitende werden kann, geht schon aus den in der Tabelle S. 671 mitgeteilten Zahlen für Waldarbeiter in Bayern hervor. Ein Bedarf von mehr als 4000 Kal. kommt nicht selten vor, und bei sehr angestrengter Arbeit kann der Bedarf sogar auf 7000 Kal. steigen (ATWATER und BRYANT, JAFFA)[1].

Wie eine grössere Arbeit eine Vermehrung der absoluten Nahrungsmenge erfordert, so muss umgekehrt die Menge der Nahrung, wenn man auf die Leistungsfähigkeit geringere Ansprüche stellt, herabgesetzt werden können. Die Frage, inwieweit dies geschehen kann, ist mit besonderer Rücksicht auf die Kostsätze in Gefängnissen und in Altersversorgungsanstalten von Bedeutung. Als Beispiele solcher Kostsätze werden hier folgende Angaben mitgeteilt

Kostsätze in Gefängnissen und Versorgungsanstalten.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien	
Gefangene (nicht arbeitende)	87	22	305	1667	(SCHUSTER)[2]
„ „ „	85	30	300	1709	(VOIT)
Pfründner	92	45	332	1985	(FORSTER)[3]
Pfründnerinnen	80	49	266	1725	„

Die in der Tabelle angeführten Zahlen von VOIT sind von ihm als niederste Sätze für nicht arbeitende Gefangene gefordert worden. Als unterste Kostsätze für alte, nicht arbeitende Leute fordert er:

1) Vergl. Fussnote 1, S. 674.

2) Vergl. VOIT, Untersuch. der Kost, München 1877, S. 142. Vergl. ferner HIRSCHFELD, MALYS Jahresber. **30**.

3) Bei VOIT, Untersuchung der Kost, S. 186.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien
Für Männer	90	40	350	2000
„ Frauen	80	35	300	1723

Bei Berechnung der täglichen Kostsätze gilt es in den meisten Fällen zu ermitteln, wieviel von den verschiedenen Nährstoffen dem Körper täglich zugeführt werden muss, damit er auf seinem stofflichen Bestande für die Dauer erhalten werde und die von ihm geforderte Arbeit leisten könne. In anderen Fällen kann es sich darum handeln, den Ernährungszustand des Körpers durch eine passend gewählte Nahrung zu verbessern; aber es gibt auch Fälle, in welchen man umgekehrt durch unzureichende Nahrung eine Abnahme der Körpermasse und des Körpergewichtes erzielen will. Dies ist besonders bei Bekämpfung der Fettsucht der Fall. Sämtliche zu diesem Zwecke vorgeschlagene Diätkuren sind tatsächlich auch Hungerkuren, wie die hier als Beispiele gewählten Kuren von Harvey, Ebstein und Oertel des näheren zeigen. Unzureichende Nahrung.

Die älteste der mehr allgemein bekannten Diätkuren gegen Korpulenz ist die von Harvey, welche gewöhnlich die Banting-Kur genannt wird. Das Prinzip dieser Kur besteht darin, dass man durch eine möglichst stark eingeschränkte Zufuhr von Fett und Kohlehydraten bei gleichzeitig verstärkter Zufuhr von Eiweiss den Verbrauch des aufgespeicherten Körperfettes möglichst zu steigern sich bemüht. Die zweite Kur, die Ebsteinsche, geht von der (nicht richtigen) Annahme aus, dass in einem fettreichen Körper das aufgenommene Nahrungsfett nicht zum Ansatz kommen kann, sondern vollständig verbrannt wird. In dieser Kur sind deshalb auch verhältnismässig reichliche Mengen Fett in der Nahrung zulässig, während die Menge der Kohlehydrate stark beschränkt ist. Die dritte Kur, die Oertelsche[1]), geht von der jedenfalls richtigen Anschauung aus, dass eine bestimmte Menge Kohlehydrate für den Fettansatz von keiner grösseren Bedeutung als die isodyname Fettmenge ist. In dieser Kur sind deshalb auch sowohl die Kohlehydrate wie die Fette zulässig, unter der Voraussetzung jedoch, dass die Gesamtmenge derselben nicht so gross ist, dass sie eine Abnahme des Fettbestandes verhindert. Zu der Oertelschen Kur gehört auch, besonders in gewissen Fällen, eine stark beschränkte Zufuhr von Wasser. Die in diesen drei Kuren dem Körper zugeführten mittleren Mengen der verschiedenen Nährstoffe sind folgende, wobei des Vergleiches halber in derselben Tabelle auch das für einen Arbeiter von Voit geforderte Kostmass aufgeführt worden ist. Diätkuren gegen Korpulenz.

	Eiweiss	Fett	Kohlehydrate	Kalorien (Brutto)
Kur von Harvey-Banting .	171	8	75	1083
„ „ Ebstein	102	85	47	1396
„ „ Oertel	156	22	72	1140
„ „ „ Maximum .	170	44	114	1573
Arbeiter (nach Voit) . . .	118	56	500	3055

Diätkuren gegen Korpulenz.

Wird das Fett überall in Stärke umgerechnet, so wird die Relation Eiweiss: Kohlehydrate =

1) Banting, Letter on corpulence, London 1864; Ebstein, Die Fettleibigkeit und ihre Behandlung, 1882; Oertel, Handbuch der allg. Therapie der Kreislaufstörungen, 1884.

Kur von HARVEY-BANTING	=	100 : 54
„ „ EBSTEIN	=	100 : 240
„ „ OERTEL	=	100 : 80
„ „ „ (Maximum)	=	100 : 129
Arbeiter	=	100 : 530

In allen drei Kuren gegen Korpulenz ist also die Menge der stickstofffreien Stoffe, der Eiweissmenge gegenüber, herabgesetzt; vor allem ist aber, wie die Anzahl der Kalorien zeigt, die Gesamtmenge der Nahrung bedeutend vermindert.

Die HARVEY-BANTINGsche Kur zeichnet sich vor den anderen durch einen relativ sehr grossen Eiweissgehalt aus, während die Gesamtzahl der zugeführten Kalorien in ihr die kleinste ist. Aus diesen Gründen wirkt diese Kur sehr rasch; sie wird aber hierdurch auch mehr gefährlich und schwieriger durchzuführen. In dieser Hinsicht ist die EBSTEINsche und besonders die OERTELsche Kur, welche die grösste Abwechselung in der Wahl der Nahrung gestattet, besser. Da das Körperfett eine eiweisssparende Wirkung ausübt, hat man bei Anwendung dieser Kuren, besonders der BANTING-Kur, darauf zu achten, dass nicht mit der Abnahme des Körperfettes der Eiweisszerfall im Körper derart gesteigert wird, dass ein Verlust an Körpereiweiss stattfindet, und man muss deshalb die Stickstoffausscheidung durch den Harn sorgfältig überwachen. Sämtliche Diätkuren gegen Korpulenz sind übrigens, wie oben erwähnt, Hungerkuren; und wenn man den täglichen Nahrungsbedarf des erwachsenen Mannes, in Kalorien ausgedrückt, zu (rund) nur 2500 Kal. (nach den von FORSTER für Ärzte als Mittel gefundenen Zahlen) anschlagen will, so sieht man sogleich, welch' einen bedeutenden Teil seiner eigenen Masse der Körper in den obigen Kuren täglich unter Umständen abgeben muss. Es mahnt dies gewiss zu grosser Vorsicht bei der Handhabung dieser Kuren, welche nie schablonenmässig, sondern mit Berücksichtigung in jedem speziellen Falle von der Individualität, dem Körpergewichte, der Stickstoffausscheidung im Harne und dergl., stets unter strenger Kontrolle und nur von Ärzten, nie von Laien angeordnet werden dürfen. Ein näheres Eingehen auf die vielen, bei solchen Kuren zu berücksichtigenden Verhältnisse entspricht jedoch nicht dem Plane und dem Umfange dieses Buches.

Diätkuren.

Tab. I. Nahrungsmittel [1]).

1. Animalische Nahrungsmittel	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1 Eiweiss und Extraktivstoffe	2 Fett	3 Kohlehydrate	4 Asche	5 Wasser	6 Abfälle	1	: 2	: 3
a) Fleisch ohne Knochen:									
Fettes Rindfleisch [2])	183	166		11	640		100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch	196	98		18	688		100	50	0
Rindfleisch (Beaf) [2])	190	120		18	672		100	63	0
Mittelfettes gesalzenes Rindfleisch .	218	115		117	550		100	53	0
Kalbfleisch	190	80		13	717		100	42	0
Pferdefleisch, gesalzen u. geräuchert	318	65		125	492		100	20	0
Geräucherter Schinken	255	365		100	280		100	143	0
Schweinefleisch, gesalzen und geräuchert [3])	100	660		40	130		100	660	0
Fleisch von Hasen	233	11		12	744		100	5	0
„ „ fetten Haushühnern .	195	93		11	701		100	48	0
„ „ Rebhühnern	253	14		14	719		100	6	0
„ „ Wildenten	246	31		12	711		100	13	0
b) Fleisch mit Knochen:									
Fettes Rindfleisch [2])	156	141		9	544	150	100	90	0
Mittelfettes Rindfleisch	167	83		15	585	150	100	49	0
Schwach gesalzenes Rindfleisch . .	175	93		85	480	167	100	53	0
Stark gesalzenes Rindfleisch . . .	190	100		100	430	180	100	53	0
Hammelfleisch, sehr fett	135	332		8	437	88	100	246	0
„ mittelfett	160	160		10	520	150	100	100	0
Schweinefleisch, frisch, fett . . .	100	460		5	365	70	100	460	0
„ gesalzen, fett . .	120	540		60	200	80	100	450	0
Geräucherter Schinken	200	300		70	340	90	100	150	0
c) Fische:									
Flussaal, frisch (ganze Fische) . .	89	220		6	352	333	100	246	0
Lachs „ „ „ . .	121	67		10	469	333	100	56	0
Strömling „ „ „ . .	128	39		11	489	333	100	31	0
Scholle „ „ „ . .	145	14		11	580	250	100	9	0

1) Die in dieser Tabelle aufgeführten Zahlen sind der Hauptsache nach teils den Zusammenstellungen von ALMÉN und teils den von KÖNIG entlehnt. Als „Abfälle“ werden hier diejenigen Teile der Nahrungsmittel bezeichnet, welche bei der Zubereitung der Speisen verloren gehen oder überhaupt vom Körper nicht ausgenutzt werden. Als solche sind also z. B. Knochen, Haut, Eierschalen und bei den vegetabilischen Nahrungsmitteln die Zellulose zu nennen.

2) Fleisch, wie es in Schweden gewöhnlich auf dem Markte gekauft wird.

3) Schweinefleisch, hauptsächlich von Brust- und Bauchteilen, wie es in der „Trockenportion“ der Soldaten in Schweden vorkommt.

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Flussbarsch, frisch (ganze Fische) .	100	2		8	440	450	100	2	0
Dorsch „ „ „ .	86	1		8	455	450	100	1	0
Hecht „ „ „ .	82	1		6	461	450	100	1	0
Hering, gesalzener „ „ .	140	140		100	280	340	100	100	0
Strömling, gesalzener „ „ .	116	43		107	334	400	100	37	0
Lachs (Seitenstücke), gesalzen . .	200	108		132	460	100	100	54	0
Kabeljau (gesalzener Schellfisch) .	246	4		178	472	100	100	1	0
Stockfisch (getrockneter Leng) . .	532	5		106	257	100	100	1	0
„ (getrockneter Dorsch) .	665	10		59	116	150	100	1	0
Fischmehl von Gadusarten . . .	736	7		87	170		100	1	0
d) Innere Organe (frisch).									
Gehirn	116	103		11	770		100	89	6
Leber von Rindern	196	56	11	17	720		100	28	0
Herz von Rindern	184	92		10	714		100	50	0
Herz und Lungen von Hämmeln .	163	106		10	721		100	65	0
Niere von Kälbern	221	38		13	728		100	17	0
Zunge von Ochsen (frisch) . . .	150	170		10	670		100	113	0
Blut verschiedener Tiere (Mittelzahlen)	182	2		9	807		100	1	0
e) Andere animalische Nahrungsmittel.									
Mettwurst (sog. Soldatenmettwurst)	190	150		50	610		100	79	0
Mettwurst (zum Braten)	220	160		55	565		100	73	0
Butter	7	850	7	15	119		100	12100	100
Schweineschmalz	3	990			7		100	33000	0
Fleischextrakt	304			175	217				
Kuhmilch (volle Milch)	35	35	50	7	873		100	100	143
„ (abgerahmte Milch) . .	35	7	50	7	901		100	20	143
Buttermilch	41	9	38	7	905		100	22	93
Rahm	37	257	35	6	665		100	695	95
Käse (Fettkäse)	230	270	40	60	400		100	117	17
„ (Magerkäse)	334	66	50	50	500		100	19	15
Molkenkäse (Mysost) mager . . .	89	70	456	56	329		100	79	512
Hühnereier (ganze Eier)	106	93	4	8	654	135	100	88	4
„ (ohne Schalen) . . .	122	107	5	10	756		100	88	4
Eidotter	160	307		13	520		100	192	0
Eierweiss	103	7	7	8	875		100	7	7
2. Vegetabilische Nahrungsmittel.									
Weizen (Samen)	123	17	676	18	140	26	100	14	549
Weizenmehl (fein)	110	10	740	8	120	12	100	11	654
„ (sehr fein)	92	11	768	3	120	6	100	12	835
Weizenkleie	150	39	439	50	130	192	100	26	292
Weizenbrot (frisch)	88	10	550	17	330	5	100	11	625
Nudeln	90	3	768	8	131		100	3	853
Roggen (Samen)	115	17	688	18	140	22	100	15	600
Roggenmehl	115	15	720	20	110	20	100	13	626
Roggenbrot (trocken)	114	20	725	15	110	16	100	18	634
Roggenbrot (frisch, gröberes) . .	77	10	480	16	400	17	100	14	623

	1000 Teile enthalten						Verhältnis von 1 : 2 : 3		
	1	2	3	4	5	6	1	: 2	: 3
Roggenbrot (frisch, feineres) . . .	80	14	514	11	370	11	100	18	634
Gerste (Samen)	111	21	654	26	140	48	100	19	589
Gerstengraupen	110	10	720	7	146	7	100	9	654
Hafer (Samen)	117	60	563	30	130	100	100	51	481
Hafergraupen	140	60	660	20	100	20	100	43	471
Mais	101	58	656	17	140	28	100	57	662
Reis (entschälter Kochreis) . . .	70	7	770	2	146	5	100	10	1100
Schminkbohnen	232	21	537	36	137	37	100	9	231
Erbsen (gelbe oder grüne, trocken)	220	15	530	25	150	60	100	7	240
Erbsenmehl (fein)	270	15	520	25	125	45	100	6	192
Kartoffeln	20	2	200	10	760	8	100	10	1030
Kohlrüben	14	2	74	7	893	10	100	14	529
Möhren (gelbe Rüben)	10	2	90	10	873	15	100	20	900
Blumenkohl	25	4	50	8	904	9	100	16	200
Weisskraut	19	2	49	12	900	18	100	11	258
Schnittbohnen	27	1	66	6	888	12	100	4	244
Spinat	31	5	33	19	908	8	100	16	106
Kopfsalat	14	3	22	10	944	7	100	21	157
Gurken	10	1	23	4	956	6	100	10	230
Radischen	12	1	38	7	934	8	100	8	317
Essbare Pilze, frisch (Mittelzahlen)	32	4	60	9	877	18	100	12	188
„ „ lufttrocken (Mittelzahlen)	219	25	412	61	160	123	100	12	188
Äpfel und Birnen	4		130	3	832	31	100		3250
Verschiedene Beeren (Mittelzahlen)	5		90	6	849	50	100		1800
Mandeln	242	537	72	29	54	66	100	222	30
Kakao	140	480	180	50	55	95	100	343	129

Tab. II. Malzgetränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Kohlensäure	Alkohol	Extrakt	Eiweiss	Zucker	Dextrin	Säure	Glyzerin	Asche
Porter	871	2	54	76	7	13		3	—	4
Bier (Schwedisches „Sötöl") . . .	887		28	—	15	65		—	—	5
Bier (Schwedisches Exportbier) . .	885		32	—	7	73		—	—	3
Schenkbier	911	2	35	55	8	10	31	2	2	2
Lagerbier	903	2	40	58	4	7	47	1,5	2	2
Bockbier	881	2	47	72	6	13	—	1,7	—	3
Weissbier	916	3	25	59	5	—	—	4	—	2
Schwedisches „Svagdricka" . . .	945	—	22	—	7	23		—	—	3

Tab. III. Weine und andere alkoholische Getränke.

1000 Gewichtsteile enthalten	Wasser	Alkohol Vol. p. m.	Extrakt	Zucker	Säure und Weinstein	Glyzerin	Asche	Kohlensäure Vol. p. m.
Bordeauxweine	883	94	23	6	5,9		2,0	
Rheingauweissweine	863	115	23	4	5,0		2,0	
Champagner	776	90	134	115	6,0	1,0	1,0	60—70 (für Champagner und Rheinwein, moussierend)
Rheinwein, moussierend	801	94	105	87	6,0	1,0	2,0	
Tokayer	808	120	72	51	7,0	9,0	3,0	
Sherry	795	170	35	15	5,0	6,0	5,0	
Portwein	774	164	62	40	4,0	2,0	3,0	
Madeira	791	156	53	33	5,0	3,0	3,0	
Marsala	790	164	46	35	5,0	4,0	4,0	
Schwedischer Punsch	479	263		332				
Branntwein		460						
Französischer Kognak		550						
Liköre		442—590		260—475				

Nachträge[1]).

Ad S. 10. Stoklasa hat teils allein (Österreich. Chemiker-Ztg. 1903, No. 13 und Zentralbl. f. Physiologie Bd. **17**) und teils zusammen mit Czerny (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. **36**) weitere Versuche mitgeteilt, in welchen es ihnen gelungen war, aus den Presssäften von Muskeln, Leber, Lunge und Pankreas durch Fällung mit Alkohol-Äther Rohenzyme darzustellen, welche in sterilisierter Zuckerlösung ohne Mitwirkung von Bakterien eine alkoholische Gärung hervorriefen. Diese Gärung, die auch bei Gegenwart von Desinfizienzien stattfand, trat in mehreren Fällen fast augenblicklich auf und sie konnte sogar durch das auf 100° getrocknete Enzym eingeleitet werden. Das Verhältnis zwischen der entstandenen Kohlensäure und dem Alkohol war auch dasselbe wie bei der durch Zymase hervorgerufenen alkoholischen Gärung. Alkoholgärung durch Gewebeenzyme.

Diese Zerstörung des Zuckers unter Alkoholbildung durch in verschiedenen Organen enthaltene Enzyme ist später auch von anderen Seiten bestätigt worden; obzwar man nicht allgemein zugeben will, dass es hier um eine Alkoholgärung sich handelt. Blumenthal (Deutsch. Mediz. Wochenschr. 1903) erklärt den Alkohol für ein nur in geringer Menge entstehendes, nebensächliches Produkt, und einer ähnlichen Ansicht scheint Feinschmidt (Hofmeisters Beiträge Bd. 4) zu sein. Feinschmidt hat durch Versuche mit Organbrei, Presssäften und den Alkohol-Ätherniederschlägen aus den letzteren, unter Ausschluss von Bakterienwirkung, gezeigt, dass in Pankreas, Leber und Muskelsaft glykolytisch wirkende Stoffe vorkommen und dass die Niederschläge in dieser Hinsicht kräftiger als der entsprechende Presssaft wirken. Der Zucker wird hierbei unter Entwickelung von Kohlensäure und Bildung von anderen Säuren zersetzt. Alkohol wird auch gebildet, aber nur in so geringer Menge, dass man nicht von einer alkoholischen Gärung sprechen kann. Glykolyse und Alkoholgärung.

Ad S. 29. Spiro (Hofmeisters Beiträge Bd. 4) hat das Verhalten der Eiweissstoffe bei ihrer Aussalzung durch Versuche mit Kasein und Natriumsulfat

---

1) Diese Nachträge enthalten einen kurzen Bericht einiger Arbeiten, die erst nach dem Drucke der einzelnen Kapitel erschienen, bezw. dem Verfasser (vor dem 1. Februar d. J.) zugänglich oder bekannt geworden sind.

Upsala, den 17. Februar 1904.

O. H.

studiert. Bei dieser Art der Eiweissfällung bilden sich zwei Schichten, welche beide alle drei Stoffe enthalten, und zwar so, dass die obere Schicht viel Salz und Wasser aber wenig Eiweiss, die untere dagegen viel Eiweiss neben weniger Salz und Wasser enthält. Bei Temperaturänderungen blieb das Verhältnis Wasser zu Salz in der gefällten Schicht gleich, während das Verhältnis Eiweiss zu Salz sich verschob. Aus den Versuchen folgt, dass die Ausfällung nicht auf Bildung einer Eiweiss-Salzverbindung beruht und dass die Aussalzung nicht einfach der Entziehung des Lösungsmittels proportional verläuft.

Aussalzen der Eiweissstoffe.

Ad S. 32. Bezüglich der LIEBERMANNschen Eiweissreaktion hat S. COLE (The Journal of Physiol. Bd. **30**) gefunden, dass die schöne blaue Farbe, welche das Eiweiss bei der Einwirkung von Salzsäure nach vorgängiger Alkohol-Ätherbehandlung annimmt, von einer Verunreinigung des Äthers mit Glyoxylsäure herrührt. Die letztere reagiert nämlich mit der durch die Salzsäure abgespaltenen Tryptophangruppe des Eiweisses. Die purpurrote Farbe, welche Eiweisskörper beim Erhitzen mit starker Salzsäure oder Schwefelsäure und ein wenig Rohrzucker oder Furfurol geben, rührt ebenfalls von dem Tryptophan her.

Farbenreaktionen des Eiweisses.

Ad S. 35. Die Schwierigkeit, eine bestimmte Grenze zwischen Albumin- und Globulingruppen zu ziehen, wird noch erhöht durch die Leichtigkeit, mit welcher die Albumine in Globuline übergehen können. Die Möglichkeit einer Umwandlung von Ovalbumin in Globulin hatte schon STARKE (Zeitschr. f. Biologie Bd. **40**) auf Grund nicht ganz einwandfreier Beobachtungen behauptet. Dass auch eine Umwandlung des Serumalbumins in Serumglobulin durch schwache Alkalieinwirkung in der Wärme unter Abspaltung von Schwefel geschehen kann, hat neuerdings MOLL (HOFMEISTERs Beiträge Bd. **4**) durch noch mehr überzeugende Versuche sowohl mit Blutserum wie mit kristallisiertem Serumalbumin gezeigt. Nach MOLL entsteht aus dem Serumalbumin erst Pseudoglobulin und dann aus diesem Euglobulin. Die so gewonnenen künstlichen Globuline hatten den Schwefelgehalt und die Eigenschaften der natürlichen.

Umwandlung von Albumin in Globulin.

Ad S. 44. Durch fraktioniertes Behandeln des Wittepeptons mit Alkohol und Aceton hat H. BAYER (HOFMEISTERs Beiträge Bd. **4**) zeigen können, dass diejenige Substanz, aus welcher das Plastein entsteht, also das „Plasteinogen", kein Eiweisskörper ist. Die fragliche Substanz war in Alkohol-Aceton löslich und gab nach weiterer Reinigung weder die MILLONsche Reaktion noch die Biuretprobe. Die Zusammensetzung war auch eine andere als die der Eiweissstoffe, nämlich C 38,43; H 7,01; N 8,05 p. c., und die Relation C : N war gleich 4,775 : 1. Das Plasteinogen ist also nach diesen Untersuchungen auch keine Albumose, sondern dürfte eher zu den Peptoiden zu rechnen sein.

Plasteinogen.

Ad S. 49. Nach neueren Untersuchungen von KOSSEL (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) wie von KOSSEL und DAKIN (ebenda) über die Protamine liefert das Salmin als Spaltungsprodukte Arginin, α-Pyrrolidinkarbonsäure, Aminovaleriansäure und Serin. Das Clupein liefert Arginin, Aminovaleriansäure, Serin und wahrscheinlich auh α-Pyrrolidinkarbonsäure. In dem Karpfensperma sind zwei verschiedene Protamine, α- und β-Cyprinin vorhanden. Das α-Cyprinin enthält

Protamine.

wenig Arginin, 4,9 p. c., aber viel Lysin, 28,8 p. c. Das β-Cyprinin ist wie andere Protamine reich an Arginin und ärmer an Lysin. Es enthält auch Tyrosin, welches dagegen in dem α-Cyprinin in nur sehr geringer Menge vorhanden war und wahrscheinlich von einer Beimischung von β-Cyprinin herrührte.

Ad S. 50. Aus dem Sperma des Thunfisches hat ULPIANI (Gazz. chim. Ital. Bd. **32** nach Referat in Biochem. Zentralblatt Bd. 1) eine Proteinsubstanz isoliert, welche gewissermassen zwischen den Protaminen und Histonen steht. Das Sulfat enthielt 23,94 p. c. Stickstoff. Die Substanz konnte aus ihrer Lösung mit Ammoniak, nicht aber mit Salpetersäure oder durch Sieden ihrer neutralen Lösung gefällt werden. Sie gab sowohl die MILLONsche Reaktion wie die Biuretprobe. Ob sie schwefelfrei, wie die Protamine, war, geht nicht aus dem Referate hervor. Das einzige, genau bestimmbare Produkt, welches bei Spaltung mit Schwefelsäure erhalten wurde, war das Arginin. Statt des Lysins und des Histidins schienen andere Basen vorzukommen. Histon-ähnliche Substanz.

Ad S. 63. SADIKOFF (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **39**) hat Glutine nach verschiedenen Verfahren teils aus Sehnen und teils aus Knorpel dargestellt. Die aus Sehnen, teils nach vorgängiger Trypsinbehandlung, teils nach Behandlung mit Kalilauge von 0,25 p. c. und teils nach Lauge- und darauffolgender Sodabehandlung dargestellten Glutine zeigten untereinander etwas abweichende physikalische Eigenschaften, hatten aber etwa dieselbe elementäre Zusammensetzung mit 0,34—0,526 p. c. Schwefel. SADIKOFF neigt zu der Ansicht, dass die bisher dargestellten Glutine vielleicht nicht alle einheitliche Körper, sondern möglicherweise Gemenge gewesen sind. Die aus Knorpel dargestellten Leimstoffe werden von SADIKOFF Gluteine genannt, weil sie von anderen Glutinen wesentlich verschieden sind. Sie sind ärmer an Kohlenstoff und Stickstoff, 17,7 bis 17,87 p. c., aber etwas reicher an Schwefel, 0,53—0,712 p. c., als das Sehnenglutin. Die Gluteine unterscheiden sich ferner von den Glutinen dadurch, dass sie nach Sieden mit einer Mineralsäure schwach reduzierend wirken, sowie dadurch, dass sie mit Phloroglucinsalzsäure eine Farbenreaktion geben. Glutine und Gluteine.

Ad S. 74. Ausgehend von dem Formylhippursäureester ist ERLENMEYER JR. (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. **36**) über den Monobenzoylserinester und Benzoylthioserinester zu der Synthese des Cysteins und Cystins gelangt. Cystinsynthese.

Ad S. 76. Durch eingehende Untersuchungen über die Merkaptursäuren hat FRIEDMANN (HOFMEISTERS Beiträge Bd. **4**) gezeigt, dass die ihnen zu grunde liegende Bromphenylthiomilchsäure der β-Reihe angehört, und er hat auch das Eiweisscystein in Bromphenylmerkaptursäure überführen können. Da also die Merkaptursäuren substituierte β-Cysteine sind, ist die Annahme von einem α-Cystein der genannten Säuren neben dem β-Cystein der Eiweisskörper überflüssig geworden. Merkaptursäuren.

Ad S. 80. E. FISCHER und ABDERHALDEN (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) haben durch neue Verdauungsversuche mit Kasein, teils durch Pepsinverdauung allein und teils durch der Pepsinverdauung nachfolgende Trypsinverdauung zeigen können, dass die α-Pyrrolidinkarbonsäure unter den enzyma- Pyrrolidinkarbonsäure.

tischen Spaltungsprodukten des Eiweisses enthalten ist und nicht erst aus der Hydrolyse des dabei entstehenden polypeptidartigen Stoffes hervorgeht. Die Eigenschaften der fraglichen Polypeptide sind auch näher studiert worden.

Fettsäuren im Lecithin.

Ad S. 120. HENRIQUES und HANSEN (Skandin. Arch. f. Physiologie Bd. 14) fanden die Jodzahl der flüssigen Fettsäuren sowohl aus Ei- wie aus Gehirnlecithin rund gleich 154 und also bedeutend höher als die der Ölsäure, wenn auch niedriger als die der Linolsäure. Das Lecithinmolekül muss also nach ihnen auch andere Fettsäuren als Stearin-, Palmitin- und Ölsäure enthalten.

Nukleinsäuren.

Ad S. 127. Die Nukleinsäuren des Stierhodens und des Rindergehirnes liefern nach LEVENE (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **39**) als Spaltungsprodukte Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin. Der Nachweis von Uracil gelang, wahrscheinlich infolge der unzureichenden Materialmengen, nicht. Keine dieser Nukleinsäuren gab nach Erhitzen mit Mineralsäuren eine die FEHLINGsche Flüssigkeit reduzierende Lösung. Dagegen gaben beide mit Orcin und essigsaurem Anilin deutliche Furfurolreaktion.

Darstellung der Thymusnukleinsäuren.

Ad S. 129. KOSTYTSCHEW (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **39**) hat eine neue Methode zur Trennung und Reindarstellung der zwei Thymusnukleinsäuren, der **a**- und **b**-Nukleinsäuren (NEUMANN) angegeben. Die Methode basiert wesentlich darauf, dass das neutrale Baryumsalz der a-Säure durch Eintragen von Baryumacetat in Substanz ausgesalzen wird, während das Salz der b-Säure hierbei in Lösung bleibt. Die Baryumsalze können durch Ausfällung mit Methylalkohol gereinigt werden. Die beiden Säuren, von KOSTYTSCHEW α- und β-Säuren genannt, sind nicht isomer; ihre Formeln konnten aber noch nicht ganz sichergestellt werden. Die β-Säure entsteht aus der α-Säure, und hierbei werden etwa $^2/_3$ der Nukleinbasen abgespalten.

Oxydasen im Blute.

Ad S. 155. Durch Versuche mit Plasmafibrin hat N. SIEBER (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **39**) weitere Beweise für eine durch Enzyme des Blutes vermittelte Glykolyse geliefert. Aus dem Plasmafibrin teils normaler und teils immunisierter Tiere hat sie drei etwas verschieden sich verhaltende, noch nicht gereinigte Oxydationsenzyme dargestellt, durch welche die Glukose unter Aufnahme von Sauerstoff und Kohlensäurebildung zersetzt werden soll. Dass eine recht bedeutende Zuckerzerstörung in diesen Versuchen stattgefunden hat, ist nicht zu leugnen. Die Oxydation des Zuckers geschah aber, nach den Kohlensäuremengen zu urteilen, in so geringem Umfange im Verhältnis zu den zerstörten Zuckermengen, dass man die Oxydation als etwas Unwesentliches und Nebensächliches betrachten muss. Während nämlich im Laufe von 3 Tagen 80—88 p. c. des Zuckers zerstört waren, entsprachen die in gleicher Zeit produzierten Kohlensäuremengen einer Oxydation von regelmässig weniger als 1 p. c. desselben Zuckers.

Proteolytisches Enzym im Serum.

Ad S. 155. Das schon von DELEZENNE und POZERSKI (Compt. rend de la Société biolog. Bd. **55**) nachgewiesene Vorkommen in Blutserum von einem schwach proteolytisch wirkenden Enzym, dessen Wirkung durch Antikörper ge-

hemmt wird, ist von HEDIN (The Journal of Physiol. Bd. **30**) bestätigt und weiter studiert worden.

Ad S. 161. Die von HÖBER (PFLÜGERS Arch. Bd. **99**) nach seiner verbesserten Methode ausgeführten neuen Untersuchungen über die Konzentration der Hydroxylionen im Blute haben zu dem Resultate geführt, dass der Gehalt an solchen $1-2 \cdot 10^{-7}$ beträgt und also wenig grösser als im reinsten Wasser ist. Es besteht also nunmehr in diesem Punkte gute Übereinstimmung zwischen den Resultaten verschiedener Forscher. Der Gehalt an Hydroxylionen ist jedoch von dem Kohlensäuredrucke abhängig und er sinkt mit steigender Kohlensäurespannung. Bei gleich grosser Kohlensäurespannung hat das normale, ungeronnene Blut denselben Gehalt an Hydroxylionen wie das defibrinierte. Alkaleszenz des Blutes.

Ad S. 162. Auf Grund seiner Untersuchungen über das Lackfarbigwerden des Blutes kommt KÖPPE (PFLÜGERS Archiv Bd. **99**) zu dem Schluss, dass die Blutzelle wie eine mit einer Lösung gefüllte Blase, die von einer semipermeablen Membran umgeben ist, sich verhält. Diese semipermeable Wand besteht, nach dem Verhalten der Blutkörperchen zu Äther, Chloroform, Aceton u. a. zu schliessen, aus einem fettähnlichen Stoffe. Das Blut wird bekanntlich auch lackfarben durch eine Menge von Stoffen, welche Fett lösen. Das Wasser macht das Blut lackfarbig durch Zerstörung der Membran infolge der übergrossen Differenz des osmotischen Druckes inner- und ausserhalb der Blutkörperchen. Bau der Erythrocyten.

Ad S. 176 und 178. Die von verschiedenen Forschern dargestellten Hämine, deren Zusammensetzung man auch verschieden gefunden hat, sind, wie W. KÜSTER (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) gezeigt hat, nicht verschiedene chemische Individuen. Durch eine geeignete Umkristallisation, welche auf Abspaltung und Wiederanlagerung von Chlorwasserstoff beruht, erhält man ein und dasselbe Hämin. Durch Einwirkung von kaltem Anilin kann man ein um die Elemente der Salzsäure ärmeres Produkt, „Dehydrochlorid-Hämin" darstellen, aus welchem durch neue Anlagerung von Chlorwasserstoff Hämin erhalten wurde. Allen Häminen kommt die gleiche empirische Formel, $C_{34}H_{33}O_4N_4FeCl$, zu, und es gibt also nur ein Hämin. Die Formel des Hämatins ist $C_{34}H_{34}O_5N_4Fe$. Bei der Lösung des Hämins in Alkali tritt jedoch eine intramolekuläre Umlagerung ein. Bei der Einwirkung von siedendem Anilin auf Hämin treten Chlorwasserstoff und Wasserstoff heraus, und es findet eine Anlagerung von Anilin ohne Austritt von Eisen statt. Hämin und Hämatin.

Ad S. 191—196. Blutserum, dessen gerinnungserregende Fähigkeit durch Stehen an der Luft bedeutend abgeschwächt worden ist, kann, wie ALEX. SCHMIDT schon längst gezeigt hat, durch Alkali wieder aktiviert werden. MORAWITZ (HOFMEISTERS Beiträge Bd. **4**), welcher gefunden hatte, dass eine solche Reaktivierung auch durch Säuren und durch Alkohol geschehen kann, hat diese Frage weiter verfolgt. Nach ihm ist das bei dieser Reaktivierung entstehende Thrombin, das „β-Thrombin", verschieden von dem gewöhnlichen Thrombin des frischen Blutserums, dem „α-Thrombin". Diesen zwei verschiedenen Thrombinen entsprechen nach ihm auch zwei Prothrombine. Das α-Prothrombin, welches in Thrombine und Prothrombine.

dem Oxalatplasma sich vorfindet, wird durch Kalksalze in α-Thrombin umgesetzt. Das α-Prothrombin kommt weder in frischem noch in altem Serum vor; es findet sich, wie gesagt, in dem Oxalat- nicht aber in dem Fluoridplasma. Das Blutserum enthält immer nur das eine Prothrombin, das β-Prothrombin, welches in dem Plasma nicht vorkommt, sondern erst bei der Gerinnung unter der Einwirkung von Kalksalzen aus irgend einer unbekannten Substanz entsteht.

Da, wie MORAWITZ angibt, das β-Thrombin bei der Gerinnung nicht gebildet wird, und da es weder im Plasma noch im Serum vorkommt, hat es offenbar gar nichts mit der gewöhnlichen Blutgerinnung zu tun und kann deshalb hier ausser Acht gelassen werden. Nach späteren Mitteilungen von MORAWITZ (Deutsch. Archiv f. klin. Medizin Bd. 79) soll das bei der Blutgerinnung wirksame Fibrinferment durch das Zusammenwirken von mindestens drei Substanzen: a dem Thrombogen (Prothrombin in gewöhnlichem Sinne), b der Thrombokinase (zymoplastischer Substanz) und c den Kalksalzen entstehen. Das zirkulierende Plasma soll weder Thrombogen noch Thrombokinase enthalten, und die letztgenannten Stoffe werden von den geformten Elementen des Blutes in das Plasma hinein sezerniert. Das Thrombogen stammt nach MORAWITZ aus den Blutplättchen. Die Produktion zymoplastischer Substanz oder Thrombokinase ist eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas und kommt folglich den Leukocyten zu. MORAWITZ hat endlich auch gefunden, dass im Oxalat- und Fluoridplasma ein Körper enthalten ist, welcher, seiner Menge proportional, die Thrombinwirkung verhindert und demnach als ein Antithrombin bezeichnet wird

Entstehung des Thrombins.

Unabhängig von MORAWITZ ist FULD in mehreren Punkten zu denselben Resultaten wie dieser gelangt, wenn er auch, so weit man aus der kurzen Mitteilung (Zentralbl. f. Physiologie Bd. 17 S. 529) ersehen kann, in einigen Punkten von ihm abweicht. Nach FULD sind ebenfalls für die Entstehung des Fibrinfermentes immer drei Dinge notwendig, nämlich Kalksalz, Proferment und zymoplastische Substanz, welch' letztere von den verschiedensten Formelementen stammen kann. Die drei Stoffe, α-Proferment, zymoplastische Substanz und fertiges, wirksames Ferment nennt er bezw. Plasmozym, Cytozym und Holozym. Entgegen der Angabe von MORAWITZ, dass das Fluoridplasma frei von α-Prothrombin sei, enthält es nach FULD Plasmozym. Dasselbe gilt auch von dem natürlichen Blutplasma. Der Grund, warum das lebende Blut flüssig bleibt, ist nach FULD auch hauptsächlich der, dass in ihm das Cytozym stets nur langsam entsteht und das so entstandene Ferment schnell in eine unwirksame Form übergeht, und ferner der, dass das Blut einen Antikörper des Thrombins enthält. Die Entstehung des Thrombins und β-Prothrombins (das letztere von ihm Metazym genannt) stellt sich FULD in anderer Weise vor. Durch Zusammenwirken der drei Stoffe Plasmozym, Cytozym und Kalksalz entsteht das Holozym (= α-Thrombin). Das letztere kann in Metazym (β-Prothrombin) übergehen, aus dem dann durch Alkali- oder Säurewirkung das Neozym (= β-Thrombin) entstehen dürfte.

Thrombinbildung und Blutgerinnung.

Über die viel umstrittene Rolle der Formelemente des Blutes bei der Gerinnung liegen auch andere, neuere Untersuchungen vor, unter denen diejenigen von ARTHUS (Compt. rend. de la Soc. de Biologie Bd. 55) und von DASTRE (ebenda) zu nennen sind. Nach ARTHUS ist das Fibrinferment kein Absterbe- sondern vielmehr ein Sekretionsprodukt der Zellen. Diese Sekretion wird verhindert durch Fluornatrium, infolge wovon auch das Fluoridplasma weder Thrombin noch Prothrombin enthält. Diese sekretorische Tätigkeit der Zellen wird umgekehrt durch Berührung mit festen Stoffen oder durch Einwirkung von Gewebssäften gesteigert. DASTRE, welcher mit seinen Schülern besonders gegen die Lehre von einem Zerfalle von Leukocyten bei der Gerinnung sich wendet, betrachtet ebenfalls das Ferment nicht als ein Absterbeprodukt, sondern eher als einen aus den lebenden Zellen unter dem Einflusse osmotischer Verhältnisse austretenden Bestandteil.

Rolle der Formelemente bei der Gerinnung.

Ad S. 195. Die Angabe, dass die physiologischen Wirkungen der Albumosen durch eine verunreinigende Substanz, ein Peptozym, bedingt sind, wird von UNDERHILL (The Amer. Journal of Physiology Bd. 9) entschieden bestritten. Durch keine Methode konnte diese Wirkung den Proteosen entnommen werden und sie ging erst nach tiefgreifenden Prozessen, durch welche die Albumosen ihre Individualität einbüssten, verloren.

Albumosen und Blutgerinnung.

Ad S. 232. Nach neueren Untersuchungen von HEDIN (The Journal of Physiol. **30**) enthält die Milz statt eines zwei proteolytische Enzyme, von denen das eine (Lieno-α-Protease) hauptsächlich in alkalischer Lösung wirkt, während das andere (Lieno-β-Protease) nur bei saurer Reaktion wirksam ist. Die β-Protease geht bei Digerieren der Milz mit 0,2 p. c. Essigsäure in Lösung; aus dem ungelösten Rückstande kann man die α-Protease mit NaCl-Lösung von 5 p. c. extrahieren.

Enzyme in der Milz.

Ad S. 243. Der Glykogengehalt sowohl des Gesamtorganismus wie der einzelnen Organe kann bedeutend wechseln. SCHÖNDORFF (PFLÜGERS Archiv Bd. **99**), welcher den maximalen Glykogengehalt des Hundes nach reichlicher Fleisch- und Kohlehydratnahrung bestimmt hat, fand für je 1 kg Hund einen Glykogengehalt von 7,59—37,87 g. In der Leber fand er als Maximum 186,9 p. m. Glykogen. Auf 100 g Leberglykogen kamen im übrigen Körper 76,17 bis 398 g. Die Muskeln enthielten 7,2—37,2 p. m. Glykogen. Ausser in der Leber und den Muskeln fanden sich auch in den übrigen Organen nicht unbedeutende Glykogenmengen vor.

Glykogengehalt des Körpers.

Ad S. 250 und 254. STILES und LUSK (The Amer. Journal of Physiol. Bd. **10**) haben in Anschluss an frühere Untersuchungen gezeigt, dass beim Phlorhizindiabetes, nachdem ein gewisser Zuckervorrat aus dem Körper ausgeschwemmt ist, der Quotient D : N ein sehr konstanter ist und in den allermeisten Fällen nur zwischen 3,4 und 3,89 : 1 beim hungernden Tiere schwankt. Fütterung mit Fleisch, Kasein oder Leim, wie auch von Fett in nicht zu grossen Mengen, änderte dieses Verhältnis nicht. Bezüglich der Natur des Phlorhizindiabetes schliessen sich die Verff., wie es scheint, die auch von anderen ausge-

Phlorhizindiabetes.

sprochene Ansicht an, derzufolge der Zucker in dem Blute in einer kolloidalen Verbindung sich befindet, aus der er erst frei gemacht werden muss, um ausgeschieden werden zu können. Das Phlorhizin soll diese Verbindung zersetzen und dadurch die Zuckerausscheidung bewirken.

Ad S. 258 und 332. Die Angabe von COHNHEIM, dass Pankreas- und Muskelsaft zwar zusammen nicht aber gesondert eine glykolytische Wirkung ausüben sollen, hat insoferne Widerspruch erfahren, als mehrere Forscher wie STOKLASA und CZERNY (vergl. oben S. 683), SIMÁCEK (Zentralbl. f. Physiologie Bd. **17**), FEINSCHMIDT (HOFMEISTERS Beiträge Bd. 4), ARNHEIM und ROSENBAUM (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) eine glykolytische Fähigkeit der genannten und anderer Organe auch bei Ausschluss von Bakterien nachgewiesen haben. Die mit Alkohol-Äther erzeugten Niederschläge scheinen jedoch kräftiger als die Presssäfte selbst zu wirken, und die Wirkung der letzteren war mehrmals nur sehr schwach. Zu denjenigen Organen, welche eine glykolytisch wirkende Substanz enthalten, gehört auch die Leber, in welcher man indessen bemerkenswerterweise die fragliche Substanz in schweren Fällen von Diabetes vermisst hat. Die Angabe von COHNHEIM ist aber auf der anderen Seite insoferne bestätigt worden, als durch ARNHEIM und ROSENBAUM (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) und R. HIRSCH (HOFMEISTERS Beiträge Bd. 4) gezeigt wurde, dass das Pankreas die glykolytische Fähigkeit der Leber und der Muskeln bedeutend zu erhöhen vermag. Das Pankreas beteiligt sich also vielleicht bei der Zerstörung des Zuckers in der Weise, dass es die in anderen Organen vorhandenen glykolytischen Enzyme zur Wirkung bringt (vergl. BLUMENTHAL in Deutsch. mediz. Wochenschr. 1903). LÉPINE, welcher schon früher zugegeben hatte, dass das Pankreas nicht durch innere Sekretion direkt glykolytisch wirkt, scheint ebenfalls (La semaine medicale 1903) der Ansicht zu sein, dass die durch das Zellprotoplasma bewirkte Glykolyse durch das Pankreas begünstigt wird.

Glykose und Pankreas.

Ad. S. 260. Die schon von anderen beobachtete cholagoge Wirkung sehr verdünnter Salzsäure (von 5 p. m.) vom Darme aus ist von A. FALLOISE (Bullet. de l'Acad. roy. de Belgique Nr. 8 1903) näher studiert worden. Die Menge der abgesonderten Galle kann unter dem Einflusse der Salzsäure vervierfacht werden; die Wirkung kommt aber nur vom Duodenum und dem obersten Teile des Jejunum aus zu stande. Die Wirkung fängt erst nach einem latenten Stadium von 3—5 Minuten an und erreicht ihr Maximum im Laufe von 10 bis 15 Minuten, um dann zu sinken und nach 25—30 Minuten zum Normalen zurückzukehren. Es handelt sich nicht um eine Reflexwirkung sondern um einen, der Wirkung des Sekretins analogen Vorgang.

Gallenabsonderung.

Ad. S. 277. BRAUER (Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **40**) hat durch Beobachtungen teils an Menschen und teils an Hunden gezeigt, dass weder bei alimentärer Glykosurie noch beim Phlorhizindiabetes, wohl aber während der ersten Tage bei Pankreasdiabetes Zucker in die Galle übertritt. Sowohl Äthyl- wie, noch reichlicher, Amylalkohol gehen in die Galle über und bewirken eine

Übergang fremder Stoffe in die Galle.

Reizung des Leberparenchymes, die zur Ausscheidung von koagulierbarem Eiweiss durch die Galle führt.

Ad S. 279. In Fütterungsversuchen an Kaninchen mit Cystin fand WOHLGEMUTH (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) den Schwefelgehalt der alkohollöslichen Gallenbestandteile wie auch den eines wässerigen Leberauszuges gegen die Norm erheblich vermehrt, was er dahin deutet, dass das per os verabreichte Cystin, soweit es resorbiert wird, in Taurin übergeht und wenigstens zum Teil als Taurocholsäure in der Galle erscheint. Taurinbildung aus Cystin.

Ad S. 291. Die Einwirkung von kleinen Mengen Säure und Salz auf die saccharifizierende Tätigkeit des durch Dialyse gereinigten Ptyalins hat COLE (Journal of Physiol. Bd. **30**) eingehend studiert. Die Wirkung des Enzymes wird durch äusserst kleine Mengen Salzsäure verstärkt, aber schon bei Gegenwart von 0,0007—0,0012 p. c. HCl herabgesetzt. Dass andere Forscher die günstigste Wirkung bei Gegenwart von etwas höheren Säuremengen fanden, rührt daher, dass sie zum Teil mit Glyzerinextrakten und zum Teil mit Speichel und nicht mit dem gereinigten Enzyme arbeiteten. Salze von starken Mineralsäuren beschleunigen, solche von schwachen Säuren wie von den zwei- und dreibasischen wirken verzögernd. COLE erklärt dies durch die Annahme, dass die Anionen die Wirkung beschleunigen, die Kationen und Hydroxylionen dagegen dieselbe verlangsamen. Säuren und Ptyalinwirkung.

Ad S. 325. Physiologisches, menschliches Pankreassekret aus einer Fistel ist neuerdings von GLAESSNER (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) untersucht worden. Das Sekret war wasserklar, leicht schaumbildend; es reagierte stark alkalisch, auch gegen Phenolphtalein, enthielt Globulin und Albumin aber keine Albumosen und Peptone. Das spez. Gew. war 1,0075 und die Gefrierpunktserniedrigung war $\Delta = -0{,}46-0{,}49^{0}$. Der Gehalt an festen Stoffen war 12,44—12,71, an Gesamteiweiss 1,28—1,74 und an Mineralstoffen 5,66—6,98 p. m. Das Sekret enthielt kein Trypsin, sondern ein Proenzym, welches durch Darmsaft aktiviert wurde. Diastase und Lipase waren vorhanden; invertierende Enzyme kamen dagegen nicht vor. Die tägliche Saftmenge betrug 500—800 ccm. Saftmenge, Fermentgehalt und Alkalescenz waren im nüchternen Zustande am geringsten, stiegen bald nach Aufnahme der Mahlzeit parallel an und erreichten das Maximum etwa in der vierten Stunde. Pankreassaft vom Menschen.

Ad S. 374. Gelegentlich ihrer Untersuchungen über natürlich vorkommende und synthetisch dargestellte, gemischte Fettsäureglyzeride haben KREIS und HAFNER (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. **36**) aus dem Schweinefette ein gemischtes Glyzerid dargestellt, welches ausser zwei Stearinsäuremolekülen einen Rest, $C_{17}H_{33}O_2$, enthielt, welcher der Daturinsäure oder einer mit ihr isomeren Säure angehören dürfte. Schweinefett.

Ad S. 418. DONATH (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **39**) hat das Vorkommen von Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epileptikern und bei mehreren verschiedenen, organischen Erkrankungen des Nervensystemes konsta- Cholin in Krankheiten.

tieren können. Er betrachtet das Cholin als die bei der Auslösung der Krämpfe vorzugsweise beteiligte Substanz.

Ad S. 439. Aus dem unreifen Rogen des Flussbarsches hat C. MÖRNER (Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **40**) eine eigentümliche, von ihm Percaglobulin genannte Substanz isoliert, welche die allgemeinen Eigenschaften der Globuline hat, von ihnen aber in mehreren Hinsichten wesentlich verschieden ist. Dieses Globulin hat einen stark adstringierenden Geschmack, ist ziemlich reich an Schwefel, 1,92 p. c., und wird von 0,75 p. c. HCl gefällt. Besonders auffallend ist seine Eigenschaft, gewisse Glykoproteide, wie Ovomukoid und Ovarialmukoide, und Polysaccharide, wie Glykogen, Traganth- und Quittensamenschleim und Stärkekleister zu fällen und von ihnen gefällt zu werden.

Percaglobulin.

Ad S. 493. KUTSCHER und SEEMANN (Ber. d. d. chem. Gesellsch. Bd. **36**) oxydierten Thymusnukleinsäure in von Soda schwach alkalischer Lösung mit Calciumpermanganat, erhielten dabei aber keine Harnsäure sondern nur Guanidin und Harnstoff. Auf Grund dieser Beobachtung finden sie eine Entstehung der Harnsäure durch Oxydation von Purinbasen aus den Nukleinen im Tierkörper wenig wahrscheinlich.

Oxydation von Nukleinsäure.

Ad S. 506. POHL hat gefunden (Archiv f. exper. Path. und Pharmak. Bd. **46**), dass bei der Autolyse von Darmschleimhaut, Leber, Thymus, Milz und Pankreas Allantoin entsteht. Da in den Organen normaler Hungerhunde kein Allantoin vorhanden ist, während POHL solches in der Leber und in Spuren auch in anderen Organen nach Vergiftung mit Hydrazin nachweisen konnte, spricht dies dafür, dass das Allantoin von dem durch den Zellkerntod hervorgerufenen Nukleinzerfalle herrührt.

Allantoin.

Ad S. 616. Als Resultat seiner Untersuchungen über Aufnahme und Verbrauch von Sauerstoff bei Änderung von dessen Partiardruck in der Alveolarluft hat DURIG (Archiv f. (Anat. und) Physiol. 1903 Suppl.) gefunden, dass die Grösse des Sauerstoffverbrauches ebenso wie die der Kohlensäurebildung im Organismus innerhalb sehr breiter Grenzen von dem Sauerstoffgehalte der eingeatmeten Luft nicht beeinflusst wird. Dies widerspricht also der Ansicht, dass die Zellen bei höherem Drucke Sauerstoff aufspeichern, um ihn dann bei niedrigerem Druck zu verbrauchen.

Sauerstoffdruck und Sauerstoffaufnahme.

Ad S. 160. In Übereinstimmung mit der Darstellung HAMBURGERS (Osmotischer Druck und Ionenlehre S. 480 u. 481) ist hier Dissoziationskoeffizient als gleichbedeutend mit Dissoziationsgrad gesetzt worden. Dies ist indessen nicht richtig, und statt Dissoziationskoeffizient soll es Dissoziationsgrad heissen. Den Dissoziationskoeffizienten **i** drückt man nämlich durch die Formel $\mathbf{i} = 1 + \alpha(\mathbf{k} - 1)$ aus, in welcher α den Dissoziationsgrad und **k** die Anzahl Ionen, in welche jedes Molekül sich spaltet, angiebt.

Dissoziationskoeffizient.

Sach-Register.

Berichtigungen.

Seite	77	Zeile 16 von unten lies:			Protaminen	statt	Protominen.
„	140	„ 19 von oben		„	Studium	„	Stadium.
„	160	„ 8, 13 u. 22 von oben lies:			Dissoziationsgrad	statt	Dissoziationskoeffizient.
„	162	„ 2	„	„ „	Cmm.	„	ccm.
„	192	„ 16	„	unten „	ihm	„	im.
„	303	„ 4	„	„ „	Verbindungen	„	Verdauungen.
„	368	„ 16	„	oben „	erhielten	„	enthielten.
„	507	„ 11	„	unten „	Tyrosin	„	Tryosin.
„	509	„ 12	„	„ „	Tyrosin	„	Tryosin.
„	528	„ 4	„	oben „	Traubenzucker	„	Trauenzucker.
„	630	„ 15	„	unten „	kohlehydratreiche	„	kohlehydratreicher.
„	669	„ 15	„	oben „	Eigentemperatur	„	Aussentemperatur.



Druck der Kgl. Universitätsdruckerei von H. Stürtz in Würzburg.

HAMMARSTEN, PHYSIOLOGISCHE CHEMIE.

